SYNTHESE BIOLOGISCH AKTIVER ISOCHROMANCHINONE

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität Göttingen

vorgelegt von

Mithat Mardin
aus Istanbul

Göttingen 1976

SYNTHESE BIOLOGISCH AKTIVER ISOCHROMANCHINONE

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität Göttingen

vorgelegt von
Mithat Mardin
aus Istanbul

Göttingen 1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

D 7

Referent : Doz. Dr. A. Zeeck

Korreferent : Prof. Dr. Dr. e. h. H. Brockmann

Tag der mündlichen Prüfung : 29. 4. 1976

Die vorliegende Arbeit wurde im Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen in der Zeit von September 1973 bis Dezember 1975 unter der Leitung von Herrn Doz. Dr. Axel Zeeck durchgeführt.

Herrn Doz. Dr. A. Zeeck danke ich für die interessante Aufgabenstellung, seine engagierte Teilnahme am Fortgang der Arbeit und viele wertvolle Diskussionen und Hinweise.

Herrn Prof. Dr. Dr. e. h. H. Brockmann bin ich wegen großzügiger finanzieller Unterstützung zu Dank verpflichtet.

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil		Seite
I	Einleitung und Aufgabenstellung	1
II	Synthese von 5,8-Isochromanchinon (6)	7
1.	Allgemeines	7
2.	Bisher bekannte Synthesewege für Isochroman (13) und seine Derivate	9
a)	Carbonyl-Ringschlußmethode mit Phenyläthanol	9
b)	Ringschluß mit Homophthalylalkohol	14
3.	8-Hydroxy-isochroman (18)	16
a)	Vergebliche Versuche nach der Carbonyl-Ringschlußmethode	16
b)	2-(3-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-phenyl)-essigsäure (45)	19
c)	8-Hydroxy-isochroman (18)	25
4.	5,8-Isochromanchinon (6)	29
III	Synthese von Benzo[g]isochroman-5,10-chinon (7)	31
1.	Allgemeines	31
2.	2-(1,4-Dibenzyloxy-2-naphthyl)äthan-1-ol (70)	33
3.	5,10-Dibenzyloxy-benzo[g]isochroman (76)	37
4.	Benzo[g]isochroman-5,10-chinon (7)	41

Seite

5. Synthese von 1-Methyl-benzo[g]isochroman 5,10-chinon (68) 42

IV Synthese von 6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman (82) 44

1. Allgemeines 44

2. 2-(3,5-Dibenzyloxy-phenyl)essigsäure-methylester (91) 46

3. 6,8-Dibenzyloxy-1-methyl-isochroman (81) 50

4. 6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman (82) 54

V Synthese von 2-(6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-1-yl)essigsäure (96) 55

VI ^{1}H-NMR-Spektren und Massenspektren der neuen Isochromanchinone 59

1. ^{1}H-NMR-Spektren 59

2. Massenspektren 64

VII Naturstoffe mit Isochromanchinon-Teilstruktur 70

VIII Biologische Aktivität von synthetischen und nativen Isochromanchinonen 78

Struktur-Wirkung-Beziehung bei den Naphthocyclinonen 79

Biologische Aktivität anderer Isochromanchinon-Antibiotica 81

Synthetische Isochromanchinone im Vergleich mit nativen Antibiotica 82

Seite

IX Ausblick 85

X Zusammenfassung der Ergebnisse 86

Experimenteller Teil

I Allgemeines 88

II Beschreibung der Versuche 90

A Synthese von 5,8-Isochromanchinon (6) 90

1. 7-Benzyloxy-indan-1-on (58) 90

2. 7-Benzyloxy-2-isonitroso-indan-1-on (59) 91

3. 2-(3-Benzyloxy-2-carboxy-phenyl)-essigsäure (45) 91

4. 2-(3-Benzyloxy-2-methoxycarbonyl-phenyl)-essigsäure-methylester (61) 91

5. 2-(3-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-phenyl)-äthan-1-ol (62) 92

6. 8-Benzyloxy-isochroman (63) 93

7. 8-Hydroxy-isochroman (18) 94

8. 5,8-Isochromanchinon (6) 95

B Synthese von Benzo[g]isochroman-5,10-chinon (7) 96

1. 2-Naphthyl-essigsäure-methylester (72) 96

2. 2-(1,4-Naphthochinon-2-yl)essigsäure-methylester (73) 96

3. 2-(1,4-Dihydroxy-2-naphthyl)essigsäure-methylester (74) 97

Seite

4. 2-(1,4-Dibenzyloxy-2-naphthyl)essigsäure-methylester (75) 97

5. 2-(1,4-Dibenzyloxy-2-naphthyl)äthan-1-ol (70) 98

6. Versuche zur Synthese von 5,10-Dibenzyloxy-benzo[g]isochroman (76) 98

7. Benzo[g]isochroman-5,10-chinon (7) 103

C Synthese von 1-Methyl-benzo[g]isochroman-5,10-chinon (68) 104

D Synthese von 6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8 dihydroisochroman (82) 104

1. 3,5-Dihydroxy-benzoesäure-methylester (85) 105

2. 3,5-Dibenzyloxy-benzoesäure-methylester (86) 105

3. 3,5-Dibenzyloxy-benzoesäure (87) 106

4. 3,5-Dibenzyloxy-benzoylchlorid (88) 107

5. 3,5-Dibenzyloxy-diazoacetophenon (89) 107

6. 2-(3,5-Dibenzyloxy-phenyl)essigsäure-methylester (91) 108

7. 2-(3,5-Dibenzyloxy-phenyl)äthan-1-ol (83) 109

8. 6,8-Dibenzyloxy-1-methyl-isochroman (81) 109

9. 6,8-Dihydroxy-1-methyl-isochroman (92) 110

10. 6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydro-isochroman (82) 111

Seite

E Synthese von 2-(6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-1-yl)essigsäure (96) 112

1. 2-(6,8-Dibenzyloxy-1-methyl-isochroman-1-yl)essigsäure-äthylester (93)

2. 2-(6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-1-yl)essigsäure-äthylester (95) 113

3. 2-(6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydro-isochroman-1-yl)essigsäure (96) 114

Tab. 4 : Verzeichnis der R_F-Werte und der biologischen Aktivität der neuen Isochromanchinone 115

Literaturverzeichnis 116

THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung

a) Allgemeines

Antibiotica sind Stoffe biologischen Ursprungs, die in geringer Konzentration Wachstumsvorgänge hemmen[1]. Die Behandlung von Infektionskrankheiten und des Krebses mit Antibiotica und anderen chemischen Wirkstoffen bezeichnet man als Chemotherapie[2]. Antibiotica und Chemotherapeutica unterscheiden sich in ihrer Herkunft, nicht jedoch in ihrer praktischen Anwendung[2]. Antibiotica sind Substanzen, die von Mikroorganismen in ihrem Stoffwechsel gebildet werden, während Chemotherapeutica synthetisch gewonnen werden. Eine scharfe Abgrenzung zwischen den beiden Stoffklassen ist letztlich nicht sinnvoll, da man aus bekannten Antibiotica bzw. Antibiotica-Vorstufen semisynthetisch biologisch wirksame Substanzen hergestellt hat (z. B. Penicilline und Cephalosporine), andererseits früher als Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen isolierte Antibiotica, wie z. B. Chloramphenicol, heute totalsynthetisch herstellt.

Der Wirkungsort der Antibiotica läßt sich auf einige für den betreffenden Mikroorganismus lebenswichtige Schritte festlegen[3,4,5]. Allerdings findet man die gleichen Wirkungen häufig auch bei Zellen höherer Organismen, so daß viele Antibiotica wegen ihrer Toxizität nicht in der Chemotherapie eingesetzt werden können. Dies ist ein Grund, warum sich von über 2000 beschriebenen Antibiotica nur knapp 100 in der klinischen Anwendung befinden[6,7].

Für die Aufklärung der Wirkungsweise im Rahmen biochemischer Arbeiten ist die Kenntnis der Konstitution der Antibiotica unerläßlich. Durch gezielte Derivatisierung und Teilsynthesen lassen sich

die für die biologische Wirkung verantwortlichen Strukturelemente der meist kompliziert aufgebauten Antibiotica festlegen. Durch Manipulation an diesen "aktiven" Strukturteilen ist es möglich, weitere biologisch wirksame Substanzen herzustellen, die mitunter bessere Eigenschaften als die Stammverbindung besitzen und die,die Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus erleichtern oder gegebenenfalls in der Chemotherapie eingesetzt werden können. Chemotherapeutica, aber besonders Antibiotica,üben oft eine hoch selektive Wirkung auf biochemische Prozesse aus. Sie können einen einzigen Schritt innerhalb einer komplizierten Reaktionskette blockieren. Mit antibakteriellen Wirkstoffen lassen sich deshalb Einzelheiten solcher Reaktionen aufdecken.

Ein genaues Verständnis der antibakteriellen Wirkung auf molekularer Ebene kann auf lange Sicht Ideen für die Herstellung neuartiger antimikrobieller Wirkstoffe anregen , zumal die heute zur Verfügung stehenden Wirkstoffe in vieler Hinsicht verbesserungsfähig sind. Im Laufe der Zeit haben sich unter dem Selektionsdruck der verschiedenen Arzneimittel immer mehr resistente Bakterienstämme verbreitet, deren Bekämpfung neue Antibiotica und Chemotherapeutica erfordert. Damit wird die Isolierung bzw. Synthese neuer Wirkstoffe eine für den Chemiker sinnvolle Aufgabe.

b) Isochromanchinon-Hypothese

Die Naphthocyclinone sind rote, gelbrote und gelbe Indikatorfarbstoffe, die das Wachstum grampositiver Bakterien auf definiertem Nährboden stärker als auf Komplett-Nährböden hemmen. Sie werden von dem Stamm Streptomyces arenae Abbott Lab. (Stamm Tü 495) produziert . A. Zeeck et al. konnten aus dem Mycel-

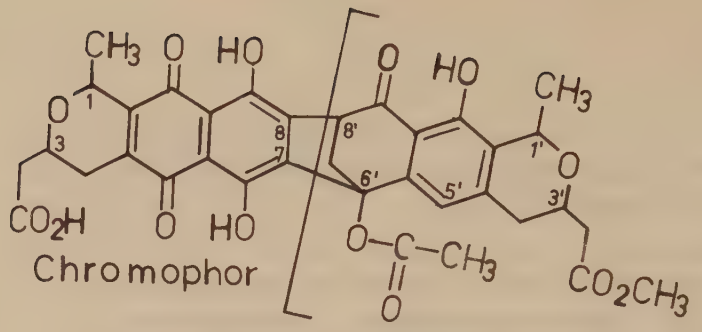
Rohprodukt des Stammes sechs Farbstoffe isolieren und deren Konstitution ermitteln [8, 9, 10].

Biologische Aktivität zeigen ß-Naphthocyclinon (1), γ-Naphthocyclinon (2), ß-Naphthocyclinon-epoxid (3) und ß-Naphthocyclinon-chlorhydrin (4). α-Naphthocyclinon (5) und δ-Naphthocyclinon besitzen nur sehr geringe biologische Wirksamkeit; sie sind lediglich Streptomycetenfarbstoffe [9, 10].

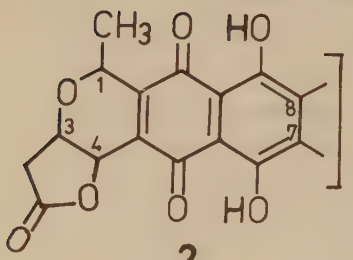
Die bislang isolierten Naphthocyclinone unterscheiden sich lediglich in der Chromophor-Molekülhälfte; der über zwei C-C-Bindungen angehängte Arylketon-Molekülteil ist bei allen Naphthocyclinonen gleich und damit auch das Bicyclo[3. 2. 1]octadienon-System an der Nahtstelle der Molekülhälften.

Dem biologisch nicht aktiven α-Naphthocyclinon (5) fehlt der Dihydropyranring am Hydroxynaphthochinonchromophor [8, 9]. Der zweite analog gebaute Ring im Arylketonteil ist auch nach Verseifen der nativen Methoxycarbonylgruppe von 5 ohne Einfluß, obwohl strukturell mit den Naphthocyclinonen verwandte Naturstoffe zeigen, daß ein Dihydropyranring pro Molekül biologische Aktivität hervorrufen kann [9]. Auf den Vergleich mit den bislang bekannten entsprechenden Naturstoffen wird im Verlauf der Arbeit näher eingegangen.

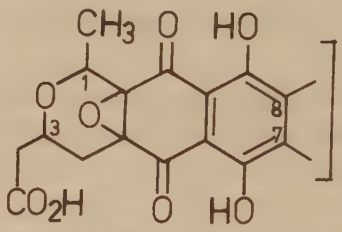
Die beiden Dihydropyranringe der Molekülhälften unterscheiden sich im biologisch aktiven ß- und γ-Naphthocyclinon (1 und 2) dadurch, daß der des Chromophors an ein Chinon anelliert ist, während der im Arylketonteil einem Aromaten benachbart ist. Dies führte zu der Hypothese, daß für die biologische Aktivität der Verbindungen das Grundgerüst des 5, 8-Isochromanchinons (6) oder des Benzo[g]isochroman-5, 10-chinons (7) erforderlich ist.



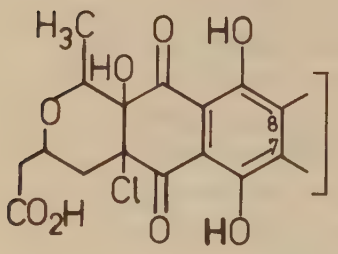
1



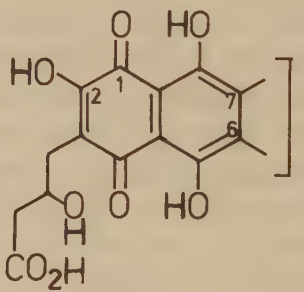
2



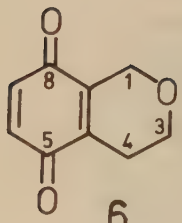
3



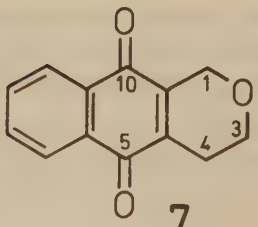
4



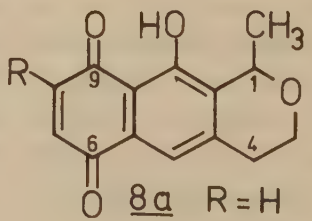
5



6



7



8a R = H
b R = OH

Eine erste Bestätigung dieser Hypothese fand sich darin, daß die im Zuge der Konstitutionsermittlung der Naphthocyclinone erhaltenen Abbauprodukte 8a und 8b, die beide das Grundgerüst 6 bzw. 7 nicht enthalten und auch nach Verseifen der Estergruppe nur schwach aktiv sind [9].

Die beiden schwächer aktiven Naphthocyclinone 3 und 4 enthalten zwar formal das Isochromanchinon-Grundgerüst 6 bzw. 7 nicht ; es ist in ihnen aber prinzipiell schon vorgebildet, und kann unter den Testbedingungen eventuell leicht entstehen und die biologische Wirksamkeit auch dieser Verbindungen bewirken. Ähnlich ist der Fall beim Frenolicin (9) [11,12] und Desoxyfrenolicin (10) sowie beim Nanaomycin A (11) [13,14] und Nanaomycin B (12). Auf die biologische Aktivität dieser Verbindungen wird weiter unten näher eingegangen.

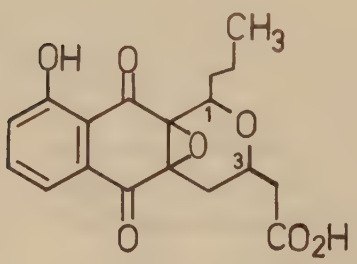
c) Aufgabenstellung

Wenn in einer Antibioticagruppe, deren Verbindungen sich zum Teil nur geringfügig unterscheiden, Aktivitätsabstufungen auftreten, ergeben sich daraus schon die ersten Hinweise auf den Zusammenhang zwischen Struktur und Wirkung in dieser Verbindungsklasse. Sind die betrachteten Verbindungen nativ, liefert die Natur selbst die ersten Daten. Eine systematische Fortführung der Experimente mit dem Ziel, das Wirkzentrum weiter einzugrenzen, kann in zweierlei Weise erfolgen :

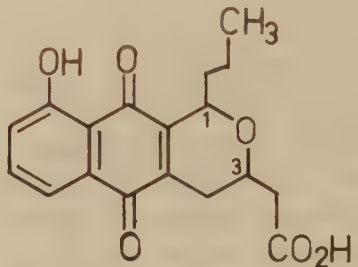
1) Gezielte Derivatisierung und gezielter Abbau der nativen Stammverbindungen,

2) Hypothetische Vereinfachung der Stammverbindung und Synthese der postulierten " aktiven " Grundgerüste.

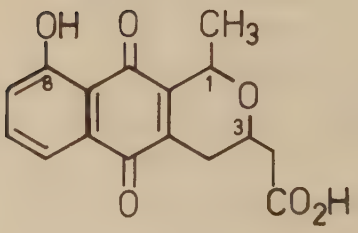
Aufgabe dieser Arbeit war es, den Weg 2) weiter zu verfolgen. Der Hypothese zufolge ist das 5,8-Isochromanchinon (6) das kleinstmögliche Grundgerüst, das als Träger der Aktivität in Frage kommt. Da Benzochinon- und Naphthochinonderivate sich in den Redoxpotentialen erheblich unterscheiden, ist nicht auszuschließen, daß die Vereinfachung nur bis zum Benzo[g]isochroman-5,10-chinon (7) erfolgen darf. 6 und 7 sind bislang nicht bekannt. Meine Aufgabe war es, die Verbindungen synthetisch herzustellen und ihre biologische Aktivität im Vergleich zu den nativen Naphthocyclinonen zu überprüfen. Von den Stammverbindungen 6 und 7 ausgehend sollte, soweit im zeitlichen Raum möglich, ferner versucht werden, einzelne Substituenten einzuführen, um deren Auswirkung auf die biologische Aktivität zu erfassen. Abschließend sollten die in der Literatur bekannten Daten über Isochromanchinone von der Struktur und der biologischen Aktivität her vergleichend diskutiert werden.



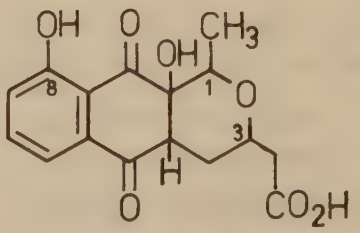
9



10



11

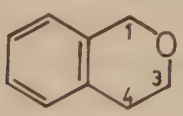


12

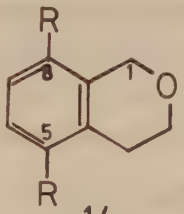
II Synthese von 5,8-Isochromanchinon (6)

1) Allgemeines

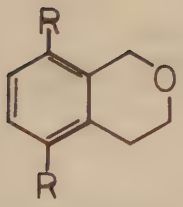
Da das gesuchte 5,8-Isochromanchinon (6) ein Derivat von Isochroman (13) ist, wählte ich für seine Synthese ein Isochroman-Derivat als Ausgangsverbindung, das im Zuge einer Oxidation ohne größere Schwierigkeiten und Umderivatisierung in ein 5,8-Chinon überführt werden könnte.



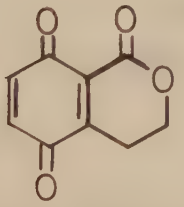
13



14



15

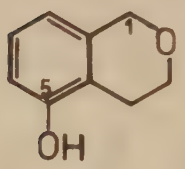


16

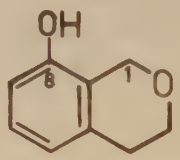
Als Ausgangsverbindungen kamen 5,8-disubstituierte Isochromane vom Typ 14 in Frage. Da vor der Oxidation die Syntheseschritte zum heterocyclischen Ring sind, während der die Substituenten an C-5,8 unverändert bleiben sollten, kam OH als Substituent nicht in Frage, jedoch O-Alkyl. Es gibt Oxidationsmittel wie z. B. Silber(I)oxid [15] und Thallium(III)trifluoracetat [16], die p-O-Alkyl-Aromaten direkt zum Chinon oxidieren. Dabei besteht

jedoch die Gefahr, daß neben der Oxidation zum 5,8-Chinon auch eine Oxidation zu dem Isocumarin 15 bzw. Isocumarin-5,8-chinon 16 stattfindet, da 14 eine aktivierte Methylengruppe im Dihydropyranring besitzt. Eine Alternative hierzu wären Benzyloxysubstituenten an C-5, 8, die sich hydrogenolytisch spalten lassen. Eine selektive und milde Oxidation des entstehenden Hydrochinons zum 5,8-Chinon wäre z. B. durch Eisen(III)chlorid [17] möglich.

Prinzipiell genügt aber auch eine OH-Gruppe in 5- oder 8-Stellung am Isochroman, weil dann die selektive Oxidation zum 5,8-Chinon mit Fremy-Salz möglich ist [18].



17



18

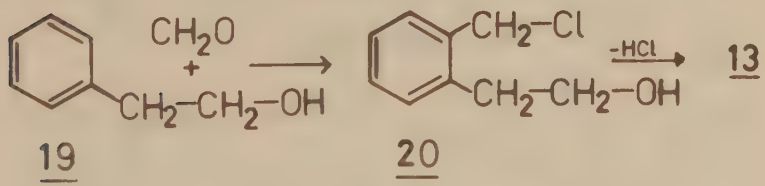
Das Ziel der geplanten Synthese war, 5-Hydroxy-isochroman (17) oder 8-Hydroxy-isochroman (18) herzustellen. Bevor ich die Synthese von 18 schildere, soll im folgenden kurz die beiden wichtigen Synthesewege für Isochroman (13) und seine Derivate erörtert werden.

2. Bisher bekannte Synthesewege für Isochroman (13) und seine Derivate

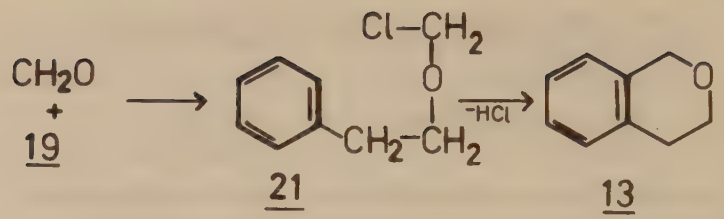
a) Carbonyl-Ringschlußmethode mit Phenyläthanol

Die Umsetzung von 2-Phenyläthanol (19) mit Formaldehyd und anschließende säurekatalysierte Kondensation des entstandenen Halbacetals mit dem Aromaten führt zum Isochroman (13). Die Reaktion stellt eine intramolekulare Friedel-Krafts-Alkylierung eines Aromaten mit einem Halbacetal dar. Je nach Reaktionsbedingungen erzielt man Ausbeuten zwischen 80-96%.

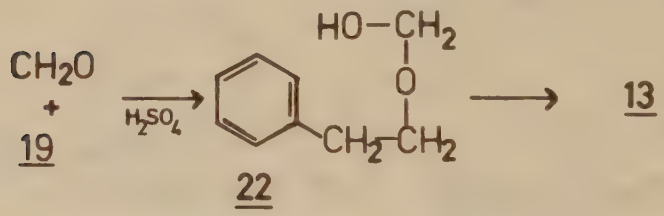
Verwendet man wäßr. Salzsäure als Kondensationsmittel entsteht 2-(2-Chlormethyl)phenyläthanol (20), der unter den Reaktionsbedingungen sofort Chlorwasserstoff abspaltet und in Isochroman (13) übergeht [19].



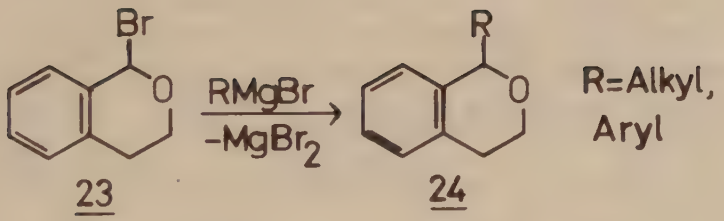
Unter Ausschluß von Wasser bildet sich aus 2-Phenyläthanol (19), Formaldehyd und Chlorwasserstoff bei 0°C Chlormethyl-2-phenyläthyläther (21) der zu 13 cyclisiert [20, 21, 22, 23].



Anstelle von Chlorwasserstoff kann auch Schwefelsäure als Kondensationsmittel verwendet werden [24]. Als Zwischenprodukt läßt sich dabei Hydroxymethyl-2-phenyläthyläther (22) annehmen. Man arbeitet entweder mit einer 30 proz. wäßr. Formaldehyd-Lösung oder wasserfrei mit Paraformaldehyd.

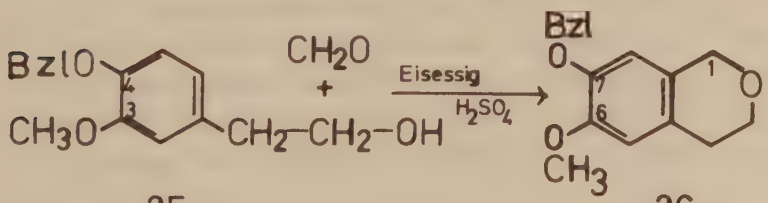


Mit anderen Aldehyden, wie z. B. Benzaldehyd, bekommt man unter den oben angegebenen Reaktionsbedingungen nur schlechte Ausbeuten an 1-substituierten Isochromanen (24). Zu ihrer Darstellung geht man besser von den 1-Chlor- [25] oder 1-Bromisochromanen (23) aus, die man mit Grignard-Verbindungen umsetzt [26].



23 24

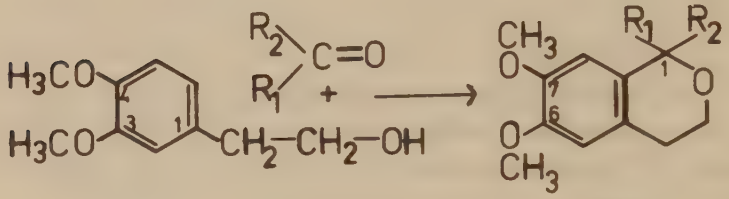
Unter den oben angegebenen Reaktionsbedingungen lassen sich 6,7-disubstituierte Isochromane vom Typ 26 auch nicht herstellen [27]. Verwendet man jedoch Eisessig als Verdünnungsmittel und konz. Schwefelsäure als Katalysator, so entsteht bei der Umsetzung von 2-(4-Benzyloxy-3-methoxy)phenyläthan-1-ol (25) mit wäßriger Formaldehyd-Lösung in guter Ausbeute 7-Benzyloxy-6-methoxy-isochroman (26) [27].



25 26

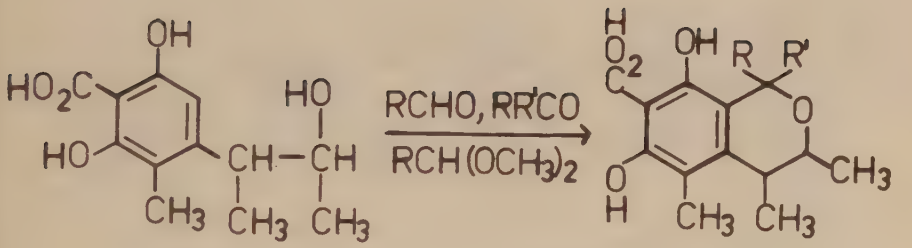
In jüngster Zeit sind zahlreiche Carbonylverbindungen mit 2-(3,4-Dimethoxy)phenyläthan-1-ol (27) in guten Ausbeuten zu den entsprechenden 1-substituierten bzw. 1,1-disubstituierten 6,7-Dimethoxy-isochromanen (28) kondensiert worden [28].

Dabei wird entweder in Dioxan als Lösungsmittel mit Chlorwasserstoff als Katalysator oder in Benzol mit p-Toluolsulfonsäure gearbeitet [28, 29]. Als Carbonylkomponenten werden u. a. Acetessigester, Aminoacetaldehyd, Acetophenon und verschieden substituierte Benzaldehyde eingesetzt .



27 28

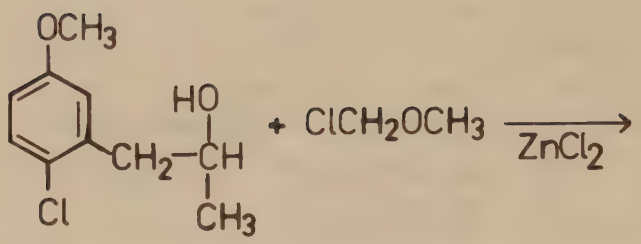
Man kann anstelle von Schwefelsäure und Chlorwasserstoff auch Zinkchlorid als Kondensationskatalysator benutzen [30]. So wird z. B. Dihydrocitrinin vom Typ 30 hergestellt, indem 29 in Benzol bei Raumtemperatur mit den entsprechenden Aldehyden, Acetalen und Ketonen unter der katalytischen Wirkung von Zinkchlorid — manchmal auch zusätzlich Chlorwasserstoff — umgesetzt wird.



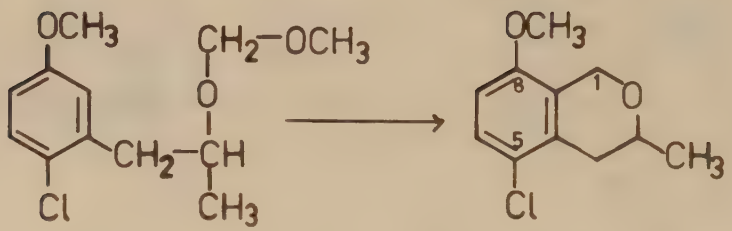
29 30

30a : R=R'=H

Bemerkenswert ist, daß man beim Isochroman-Ringschluß auch Methylal (Dimethoxymethan) verwenden kann [31]. So wird aus 29 und Methylal in Benzol mit Chlorwasserstoff als Katalysator Dihydrocitrinin (30a) hergestellt. Außer Methylal ist auch Chlormethylmethyläther als aktives Formaldehyd-Reagens geeignet. So wird durch die Umsetzung von 1-(2-Chloro-5-methoxyphenyl)propan-2-ol (31) mit Chlormethylmethyläther unter der katalytischen Wirkung von Zinkchlorid bei Raumtemperatur quantitativ 5-Chloro-8-methoxy-3-methyl-isochroman (33) hergestellt [32]. Als Zwischenprodukt läßt sich 32 formulieren.



31



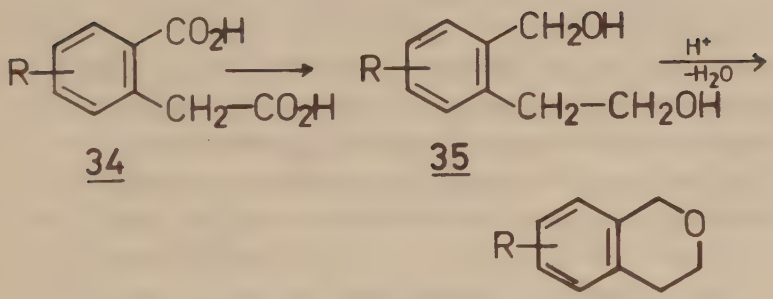
32 33

b) Ringschluß von Homophthalylalkohol

Die oben angeführten Synthesen von Isochromanen und 1-substituierten Isochromanen beruhen auf dem Prinzip der Reaktion einer Carbonylverbindung mit einem Alkohol und der anschließenden intramolekularen Friedel-Krafts-Alkylierung des aromatischen Kernes mit dem in der ersten Reaktionsstufe entstandenen Acetal bzw. Ketal.

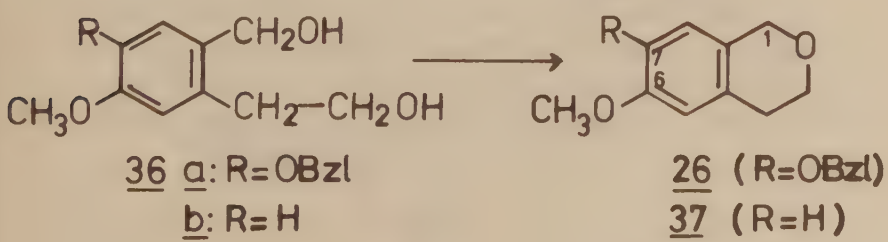
Eine zweite Möglichkeit, den Isochromanring zu synthetisieren, ist die intramolekulare Verätherung durch Wasserabspaltung bei 2-(2-Hydroxymethyl-phenyl)äthan-1-ol- Derivaten vom Typ 35 [33, 34], die leicht durch Reduktion von Homophthalsäure-

Derivaten 34 zugänglich sind.



So entsteht bei der Vakuumdestillation von Homophthalylalkohol Isochroman (13) in quantitativer Ausbeute [35]. Das Isochroman 26 wird auch durch Umsetzung von 2-(4-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-5-methoxy-phenyl)äthan-1-ol (36a) mit Kaliumhydrogensulfat bei 140°C hergestellt [27].

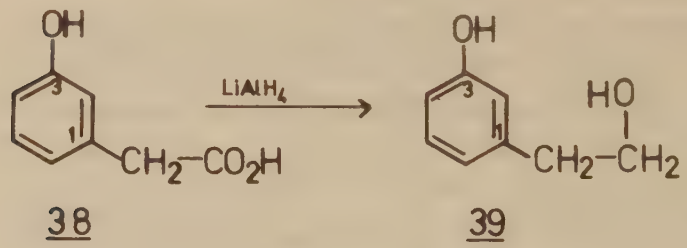
Analog bildet sich aus 2-(2-Hydroxymethyl-5-methoxy-phenyl)-äthan-2-ol (36b) mit Phosphorpentoxid in Benzol oder mit Kaliumhydrogensulfat in guter Ausbeute 6-Methoxy-isochroman (37) [36].



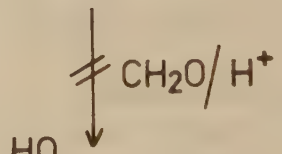
3. 8-Hydroxyisochroman (18)

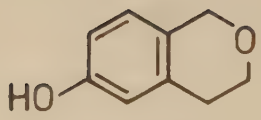
a) Vergebliche Versuche nach der Carbonyl-Ringschluß-methode

Für die Synthese von 18 wählte ich 3-Hydroxyphenylessigsäure (38) als Ausgangsverbindung. 38 ließ sich mit Lithiumaluminiumhydrid zu 3-Hydroxy-phenyläthanol (39) reduzieren. Versuche, aus 39 mit Formaldehyd unter den in der Literatur beschriebenen Bedingungen (s.vorangegangenes Kapitel) neben 6-Hydroxy-isochroman (40) 18 zu synthetisieren, führten zu in organischen Lösungsmitteln schwer löslichen Produktgemischen. Dabei wurde unter folgenden Reaktionsbedingungen gearbeitet : a) Wäßrige Formaldehyd-Lösung, konz. Schwefelsäure als Katalysator, b) Paraformaldehyd und Chlorwasserstoff in Kohlendisulfid als Lösungsmittel, c) Wäßrige Formaldehyd-Lösung mit konz. Schwefelsäure als Katalysator und Eisessig als Lösungsmittel.

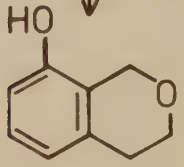


38 39





40

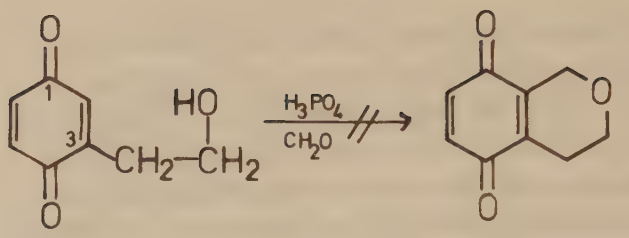


18

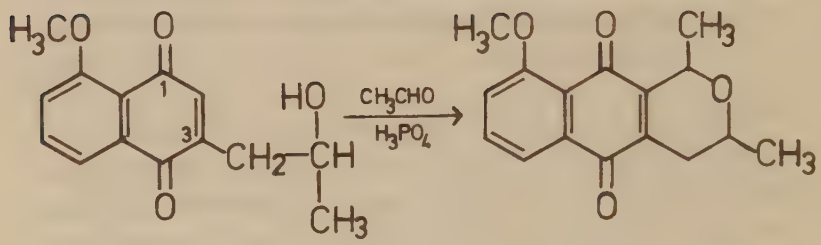
Die in der Literatur unter obigen Bedingungen hergestellten Isochromane gehen jedoch aus Phenyläthanol-Derivaten hervor, die in 4,5- oder 3,6-Stellung substituiert sind ; d.h. die 2-Stellung ist für den Ringschluß zum Isochroman zusätzlich aktiviert. Vermutlich werden unter diesen Reaktionsbedingungen die freien Kernstellen von 39 von Formaldehyd wenig selektiv unter Hydroxy- bzw. Chlormethylierung angegriffen. Statt einer Ringschlußreaktion sind auch Polykondensationen denkbar. Die gezielte Bildung von 18 und 40 wird durch die Reaktivität der freien Kernstellen in 39 zurückgedrängt.

Versuche, 2-(1,4-Benzochinon-3-yl)äthan-1-ol [37] (41) mit Formaldehyd nach der Methode, bei der aus dem Naphthochinon 42 mit Acetaldehyd und Phosphorsäure als Katalysator Eleutherin (43) [38] hergestellt wurde, direkt in 6 zu überführen, schlugen ebenfalls fehl. Das dabei entstandene Produktgemisch war uneinheitlich und so polar, daß es im Dünnschichtchromatogramm an Kieselgel mit Chloroform am Start hängenblieb, was von 6 nicht zu erwarten ist.

Am 1,4-Naphthochinonsystem von 42 kann Formaldehyd bevorzugt mit der alkoholischen OH-Gruppe und nachfolgend mit der freien Kernstelle reagieren. Am 1,4-Benzochinonsystem von 41 dagegen sind für den Angriff von Formaldehyd neben der OH-Gruppe noch drei weitere Kernstellen vorhanden, weshalb die Reaktion in diesem Fall nicht einheitlich erfolgt.

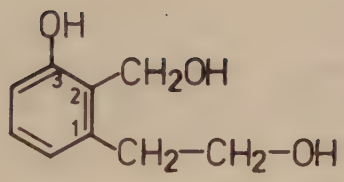


41 6

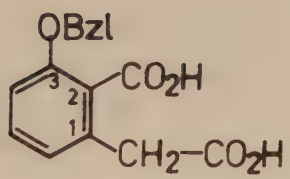


42 43

Nach diesen beiden mißlungenen Versuchen habe ich 2-(3-Hydroxy-2-hydroxymethyl-phenyl)äthan-1-ol (44) als Ausgangsverbindung für die Synthese von 18 nach der Homophthalylalkohol-Methode ausgewählt. Da Homophthalylalkohole durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion der entsprechenden Homophthalsäureester leicht zugänglich sind, wurde 2-(3-Benzyloxy-2-carboxy-phenyl)essigsäure (45) zur Schlüsselverbindung der gepanten Synthese von 18. Die OH-Gruppe, die in der allerletzten Reaktionsstufe mit Fremy-Salz zum Chinoncarbonyl oxidiert werden soll, ist in 45 durch die Benzylgruppe geschützt.



44



45

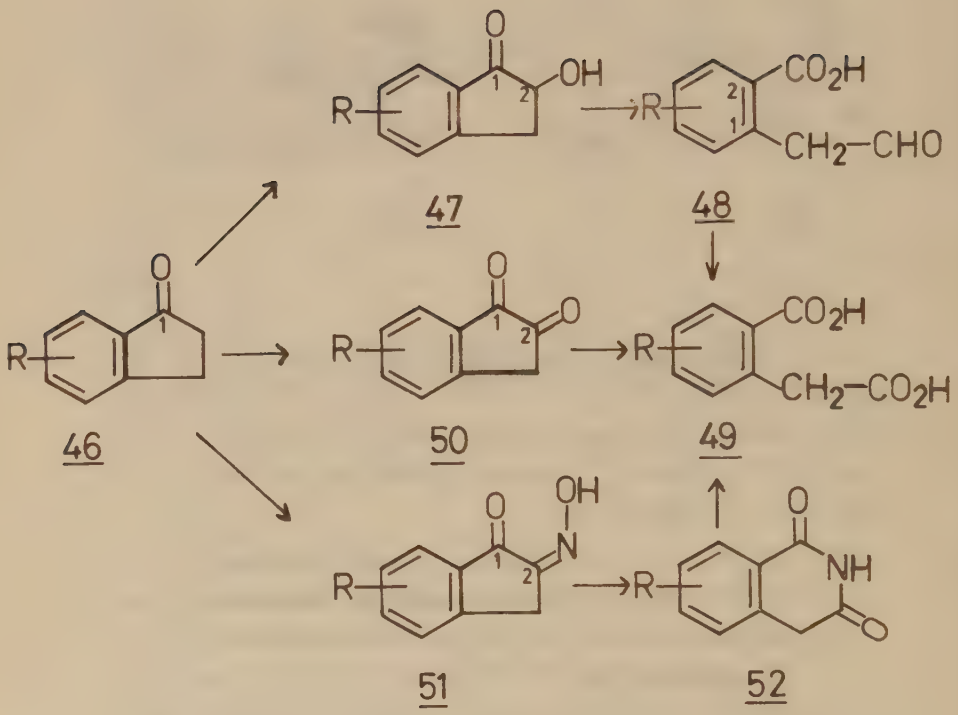
b) 2-(3-Benzyloxy-2-carboxy-phenyl)essigsäure (45)

Für die Synthese substituierter Homophthalsäuren gibt es eine Reihe von Wegen [39] darunter folgende, die von Indanonen vom Typ 46 ausgehen :

1) 46 wird in 2-Hydroxyindanon 47 überführt, das mit Perjodsäure 2-(2-Carboxy-phenyl) acetaldehyd 48 liefert, der anschließend zur Homophthalsäure 49 oxidiert wird [40, 41, 42].

2) 46 wird in das Indan-1,2-dion (50) überführt und mit Wasserstoffperoxid direkt zu 49 oxidiert [43, 44].

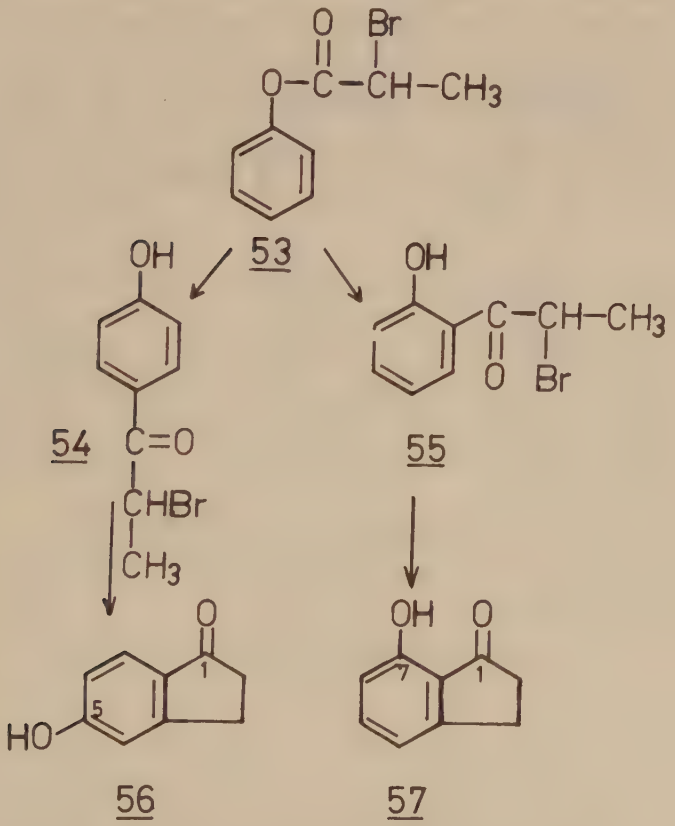
3) Aus 46 wird 2-Isonitroso-indanon 51 hergestellt, das nach einer Beckmann-Umlagerung über das Homophthalimid 52 in die Homophthalsäure 49 übergeht [27, 36, 45, 46, 47, 48, 49].



Die substituierten Indanone selbst werden entweder durch sauerkatalysierte Cyclisierung [27, 36, 50, 51, 52, 53] von entsprechenden Phenylpropionsäuren oder durch Friessche Umlagerung von α- oder ß-Halogenpropionsäurephenylestern und anschließender Cyclisierung [54, 55] der entstandenen Halogenketone hergestellt.

Für die Synthese von 45 wird 7-Hydroxy-indan-1-on (57) benötigt. Wegen der einfachen und billigen Zugänglichkeit der Ausgangsverbindungen habe ich 57 nach der Methode von v. Auwers und Hilliger hergestellt [56], die 57 neben

5-Hydroxyindan-1-on (56) in geringer Ausbeute liefert : α-Brompropionsäure-phenylester (53) wird bei 140°-150°C mit Aluminium(III)chlorid versetzt ; das dabei neben dem p-Produkt 54 entstehende Keton 55 cyclisiert zu 57.



Die Elementaranalyse und der Schmelzpunkt des von mir hergestellten 7-Hydroxyindan-1-ons (57) stimmten mit den in der Literatur angegebenen Werten überein [50, 56]. Die Ketogruppe zeigt im IR-Spektrum eine Bande bei 1680/cm, während im ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) die phenolische OH-Gruppe an C-7

bei $\delta = 9.06$ ein scharfes Singulett ergibt. Es ist im Vergleich zu anderen chelierten OH-Gruppen diamagnetisch verschoben, was auf die wenig ausgeprägte Chelierung wegen der nicht koplanaren Lage der beiden Ringe zurückzuführen ist. Die beiden Methylengruppen im Fünfring zeigen ein komplexes AA'BB'-Spektrum bei $\delta = 2.64$ und 3.04 [57]. Im Aromatenbereich sind die beiden Dubletts ($J = 8$ Hz) von 6-H und 4-H bei $\delta = 6.69$ und 6.88 sichtbar, während 5-H ($\delta = 7.42$) wegen der beiden gleich großen ortho-Kopplungen mit 6-H und 4-H zu einem Triplett ($J = 8$ Hz) aufspaltet.

57 wurde mit Benzylchlorid in 7-Benzyloxy-indan-1-on (58) überführt (67%). Die Struktur von 58 wird durch die Elementaranalyse und das ^{1}H-NMR-Spektrum gesichert. Die IR-Bande der nicht mehr chelierten Ketogruppe ist im Vergleich zu 57 zu größerer Wellenzahl verschoben und findet sich bei 1710/cm. Im ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 1) wird zusätzlich zu den Signalen von 57 ein scharfes Singulett bei $\delta = 5.18$ sichtbar, das der Methylengruppe der Benzylschutzgruppe zuzuordnen ist. Das Triplett von 5-H wird von dem Signal der aromatischen Protonen der Schutzgruppe verdeckt.

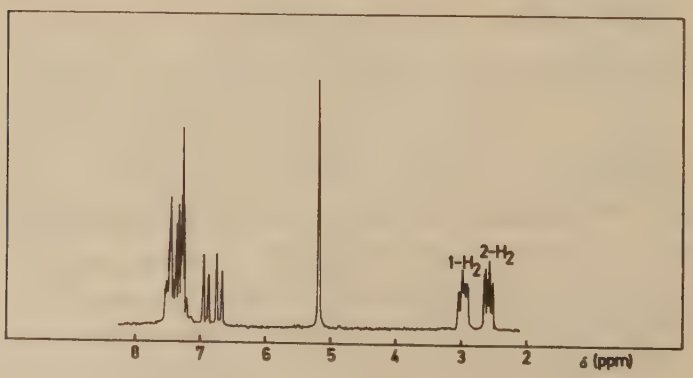
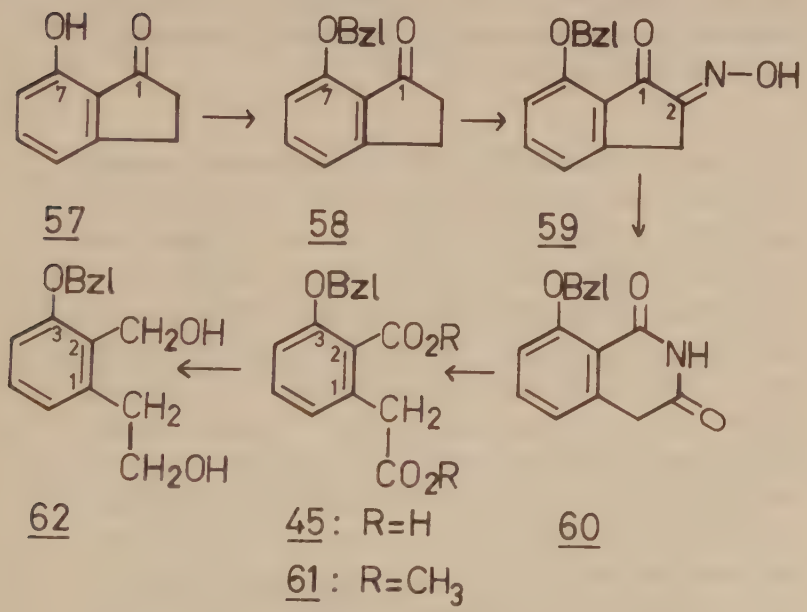


Abb. 1 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 7-Benzyloxyindan-1-on (58) in $CDCl_3$

Durch Umsetzung von 58 mit Isoamylnirit nach der Methode von Chakravarti und Swaminathan [36,45 58] wurde 7-Benzyloxy-2-isonitroso-indan-1-on (59) hergestellt (35%). Obwohl die



Nitrosierung von 5,6 –[27] und 4,7 [47,48]-disubstituierten Indanonen in über 70 proz. Ausbeuten die entsprechenden 2-Isonitrosoindanone liefert, verläuft die Nitrosierung von 7-substituierten Indanonen in geringerer Ausbeute [49]. Vermutlich reagieren z. T. auch die freien Kernstellen des Aromaten. Die Struktur von 59 gründet sich auf die Elementaranalyse und das ^{1}H-NMR-Spektrum.

Im IR-Spektrum finden sich die Banden der Ketogruppe bei 1720/cm und die der Doppelbindungsvalenzschwingung der >C=N-Gruppe bei 1665/cm. Im ^{1}H-NMR-Spektrum (d -Aceton) verschwindet das AA' BB' -Spektrum der beiden benachbarten Methylengruppen des Fünfringes , dafür tritt bei δ = 3.77 ein scharfes 2 H-Singulett auf, das der übriggebliebenen Methylengruppe im Fünfring zugeordnet wird, während die anderen Signalgruppen unverändert bleiben.

Die Beckmann-Umlagerung von 59 und anschließende alkalische Hydrolyse des entstandenen Homophthalimids 60 in einem Eintopfverfahren lieferten die noch nicht bekannte 2-(3-Benzyloxy-2-carboxy-phenyl)essigsäure (45) in 93 proz. Ausbeute. Ihr IR-Spektrum zeigt im Bereich 2500-3000 /cm die OH-Streckschwingungen der Carboxylgruppe , während ν_{CO} zwischen 1700-1718/cm als eine breite Bande erscheint. Außerdem sind bei 1605 und 1590/cm zwei Aromatbanden sichtbar. Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 45 (Abb. 2) zeigt bei δ = 3.75 ein scharfes 2H-Singulett, das aufgrund der chemischen Verschiebung der Methylengruppe an C-1 zuzuordnen ist. Bei δ = 5.11 findet sich das Singulett der Methylengruppe der Benzylschutzgruppe an C-3, während bei δ = 6.93 und 7.01 die Dubletts (J = 6 Hz) von 4-H und 6-H dicht beieinanderliegen. Das Signal von 5-H wird zwischen δ = 7.2 -7.5 vom Signal der Aromatprotonen der Schutzgruppe verdeckt.

45 ließ sich mit ätherischer Diazomethan-Lösung verestern. Der dabei entstehende 2-(3-Benzyloxy-2-methoxycarbonyl-phenyl)essigsäure-methylester (61) hat im ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) zusätzlich zu den Signalen von 45 zwei Singuletts der beiden Estermethoxyle bei δ = 3.58 und 3.79, wobei dasjenige bei höherem

Feld vom Methoxycarbonyl des Essigsäureesters stammt. Im IR-Spektrum ist der Bereich zwischen 2500-3000/cm frei von OH-Streckschwingungen, während die beiden Estergruppen von 61 bei 1730/cm als breite Bande erscheinen.

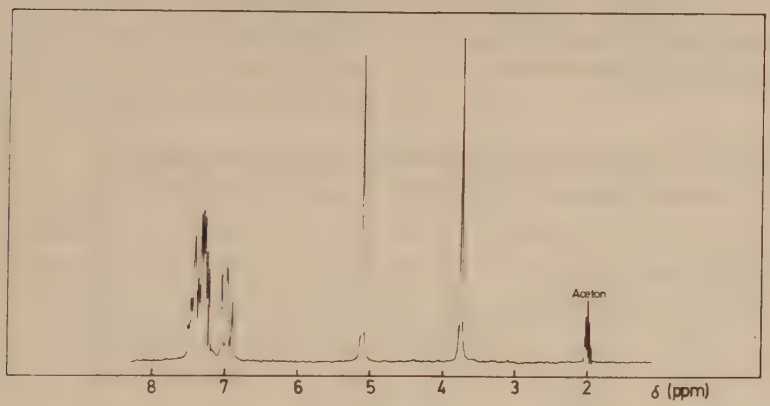


Abb. 2 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 2-(3-Benzyloxy-2-carboxy-phenyl)essigsäure (45) in d-Aceton.

c) 8-Hydroxyisochroman (18)

2-(3-Benzyloxy-2-methoxycarbonyl-phenyl)essigsäure-methylester (61) wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zu 2-(3-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-phenyl)äthan-1-ol (62) reduziert. Im ^{1}H-NMR-Spektrum von 62 (Abb. 3) finden sich bei δ = 2.79 und 3.65 zwei Tripletts (J = 6 Hz), von denen das bei höherem Feld der benzylischen Methylengruppe an C-1 zuzuordnen ist. Das bei tieferem Feld gelegene Triplett ist wegen der Kopplung mit der alkoholischen OH-Gruppe verbreitert, die zusammen mit der zweiten OH-Gruppe bei δ = 3.91 ein verbreitertes Singulett ergibt.

Die benzylische Methylengruppe an C-2 zeigt bei $\delta = 4.68$ ein Singulett, das wegen der Kopplung mit der benachbarten OH-Gruppe ebenfalls verbreitert ist. Bei $\delta = 4.98$ findet sich das Singulett der Benzyloxy-CH_2-Gruppe an C-3. 4-H und 6-H spalten bei $\delta = 6.74$ zu einem Dublett (J = 8 Hz) auf, während das Signal von 5-H von dem der Protonen der Schutzgruppe bei $\delta = 7.13$-7.30 verdeckt wird. Im IR-Spektrum sind erwartungsgemäß keine CO-Banden sichtbar.

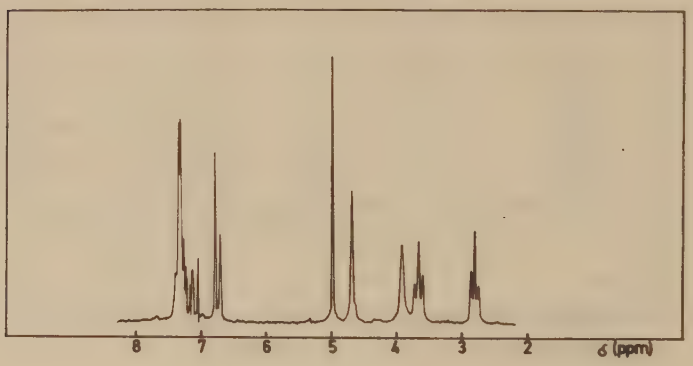
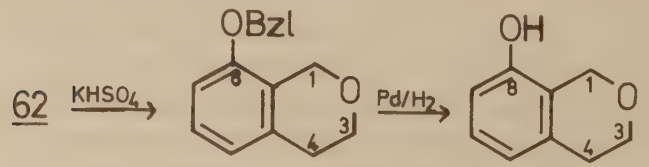


Abb. 3 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 2-(3-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-phenyl)äthan-1-ol (62) in $CDCl_3$

Zur Cylcisierung zum Isochromanring erhitzte ich 62 mit Kaliumhydrogensulfat 14 min auf 140°C und erhielt nach Chromatographie des braunen Reaktionsproduktes an Kieselgel zwei Produkte.



62 → 63 → 18

Das Hauptprodukt, das in 79 proz. Ausbeute anfiel, wurde durch das ^{1}H-NMR-Spektrum als 8-Benzyloxy-isochroman (63) identifiziert. Im Unterschied zu 62 fehlt im ^{1}H-NMR-Spektrum von 63 (Abb. 4 , Tab. 2) das verbreiterte Singulett der beiden OH-Gruppen. Bei δ = 2.81 findet sich das Triplett (J = 6 Hz) der Protonen an C-4. Das Signal ist verbreitert, weil mit 5-H eine Long-range-Kopplung erfolgt. Das Triplett (J = 6 Hz) der Protonen an C-3 findet sich bei δ = 3.91 und unterscheidet sich von dem entsprechenden Signal in 62 :

1) es ist aufgrund der neu gebildeten Ätherbindung um $\Delta\delta$ = 0.26 paramagnetisch verschoben und 2) es ist wegen der fehlenden Kopplung mit der OH-Gruppe scharf. Das Singulett der beiden Protonen an C-1 liegt bei δ = 4.82 und ist im Unterschied zu dem Singulett von 2-CH_2 in 62 ebenfalls paramagnetisch verschoben ($\Delta\delta$ = 0.14). Die anderen Signale liegen wie in 62.

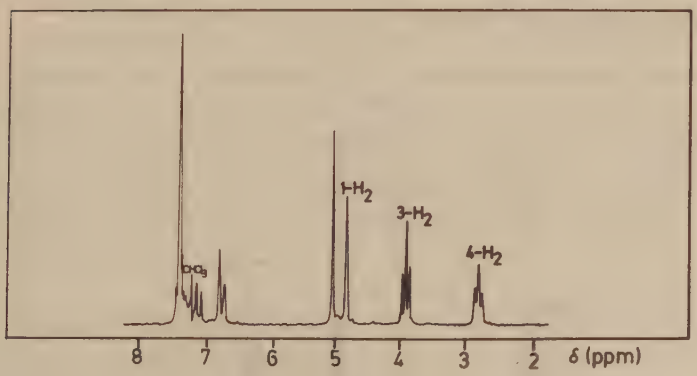


Abb. 4 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 8-Benzyloxy-isochroman (63) in $CDCl_3$

Zur Entfernung der Benzylschutzgruppe [59] wurde 63 in Methanol suspendiert und mit Pd/A-Kohle hydriert. Das chromatographisch gereinigte Hydrierungsprodukt kristallisierte in farblosen Nadeln und wurde als das gesuchte 8-Hydroxy-isochroman (18) erkannt.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 18 (Abb. 5, Tab. 2) zeigt die typischen Signale eines Isochromans: Tripletts bei δ = 2.80 und 3.94 (4-H_2, 3-H_2, J = 6 Hz) und Singulett bei δ = 4.82 (1-H_2). Von den Aromatprotonen spalten 5-H und 7-H (δ = 6.51 bzw. 6.64) zu einem Dublett (J = 8 Hz) auf, während 6-H bei δ = 6.98 ein Triplett (J = 8 Hz) liefert, da die ortho-Kopplungskonstanten gleich sind.

Das Hydrierungsprodukt 18 war im R_F-Wert mit dem Nebenprodukt der Ringschlußreaktion identisch. Vermutlich wird unter den drastischen Bedingungen der Ringschlußreaktion die Ätherbindung der Benzyloxygruppe schon angegriffen.

Die Gesamtausbeute der Synthese 57 bis 18 betrug 17%.

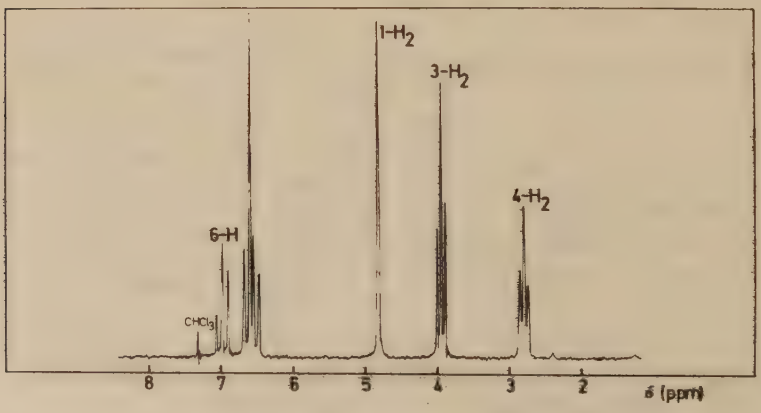
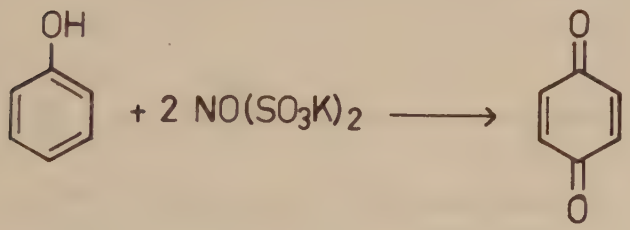


Abb. 5 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 8-Hydroxy-isochroman (18) in $CDCl_3$

4. 5.8-Isochromanchinon (6)

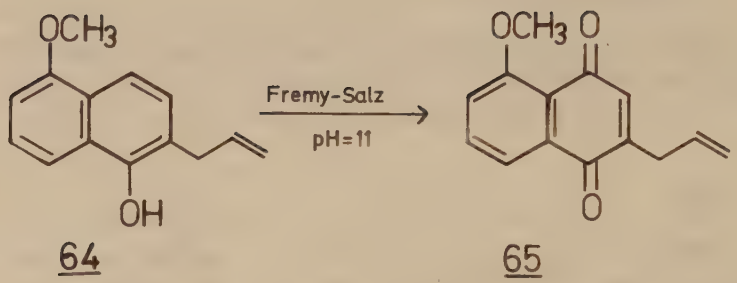
Fremy-Salz (Kaliumnitrosodisulfonat) oxidiert Phenole zu 1,4-Chinonen [60,61]:



Die Oxidation, deren monovalenter Charakter durch ESR-Messungen nachgewiesen wurde [62], wird in Kaliumhydrogenphosphat-Lösung (pH = 6) durchgeführt. In der Literatur sind zahlreiche Arbeiten über Chinonsynthesen mit Fremy-Salz erschienen [63,64].

8-Hydroxyisochroman (18) wurde nach der Arbeitsvorschrift von Bruce, Creed und Dawes [37] in Äthanol und wäßr. Phosphatpuffer (pH = 6) mit Fremy-Salz oxidiert. Der Chloroform-Extrakt der dunkelbraunen Reaktionslösung wurde an Polyamid vorgereinigt. Chromatographie an Kieselgel lieferte einheitliches, kristallines 5.8-Isochromanchinon (6) in 59 proz. Ausbeute. Die Ausbeute entspricht den Literaturwerten.

Eisenhuth und Schmid haben die Oxidation von dem Allylnaphthol 64 zu dem Allylnaphthochinon 65 mittels Fremy-Salz in einem Borat-Puffer von pH = 11 durchgeführt und nahezu quantitativ reines Chinon erhalten [38].



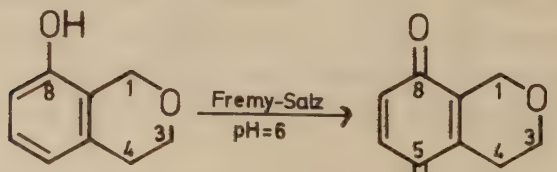
64 65

Die Oxidation von 18 zu 6 verlief unter diesen Bedingungen auch glatt, was die dünnschichtchromatographische Untersuchung des Reaktionsgemisches zeigt ; 15 min nach Fremy - Salz-Zugabe war im Dünnschichtchromatogramm nur 6 sichtbar.

Unter diesen Reaktionsbedingungen ließ sich 6 nach Chromatographie an Polyamid nur in ca. 10 proz. Ausbeute isolieren.

Die Strukturformel $C_9H_8O_3$ von 5,8-Isochromanchinon (6) wird durch die Elementarananalyse und massenspektrometrisch ermittelte Mol. -Masse (164) gesichert.

Im IR-Spektrum (Abb. 6) findet sich bei 1668/cm die Bande für Chinon-CO mit Schultern bei 1695, 1682 und 1646/cm und bei 1610/cm eine für die Chinon-Doppelbindung. Das Massenspektrum und das ^{1}H-NMR-Spektrum von 6 bestätigen die Struktur , werden jedoch mit denen der anderen Isochromanchinone erst im Kapitel VI besprochen.



18 6

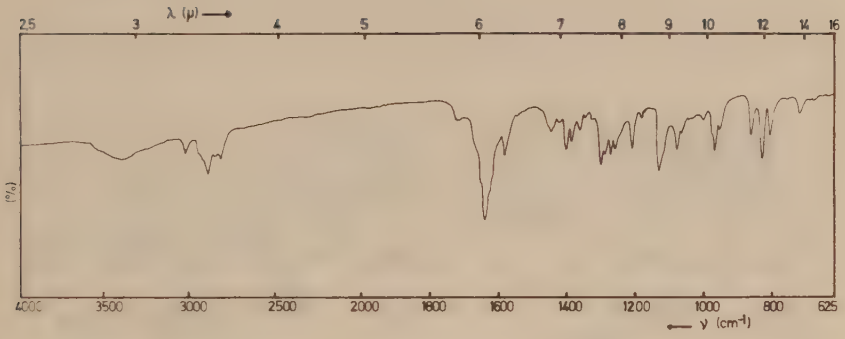


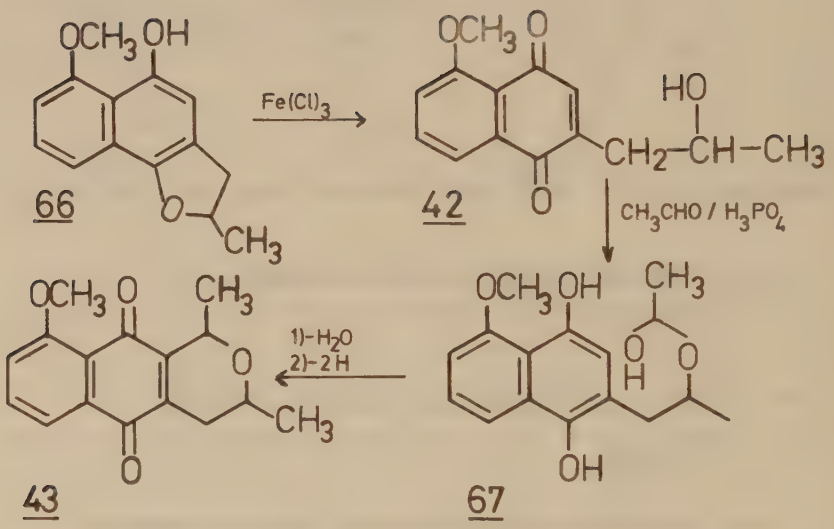
Abb. 6 : IR-Spektrum von 5,8-Isochromanchinon (6)

III Synthese von Benzo[g]isochroman-5,10-chinon (7)

1. Allgemeines

Von den in der Literatur erwähnten und im Kapitel VII nochmals vergleichend diskutierten Naturstoffen mit Isochromanchinon-Struktur sind bislang nur Eleutherin (43) und Isoeleutherin, das sich von 43 durch die Konfiguration an C-3 unterscheidet, synthetisiert worden.

Eisenhuth und Schmid haben 3-Allyl-8-methoxy-1,4-naphthochinon (65) durch Reduktion und anschließende Cyclisierung unter sauren Bedingungen in das Dihydrofuran 66 überführt. Reoxidation mit Eisen(III)chlorid führte zum Hydroxypropylnaphthochinon 42, das in Phosphorsäure mit Acetaldehyd zu dem racemischen Gemisch von Eleutherin (43) und Isoeleutherin kondensiert wurde [38].



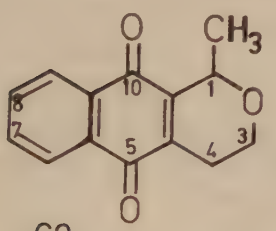
Es wurde vermutet, daß der Acetaldehyd in der letzten Reaktionsstufe, nicht direkt mit dem Chinon reagiert. Vielmehr entsteht aus 42 intermediär das entsprechende Hydrochinon, das intramolekular vom Halbacetal-C-Atom des Zwischenproduktes 67 elektrophil substituiert wird und mit p-Benzochinon zu 43 reoxidiert.

Daß das Hydrochinon das eigentlich reaktive Zwischenprodukt ist, wurde durch den Befund unterstützt, daß die Ausbeute an 43 größer wird, wenn gleich das Hydrochinon von 42 in der Ringschlußreaktion eingesetzt wird .[38)]

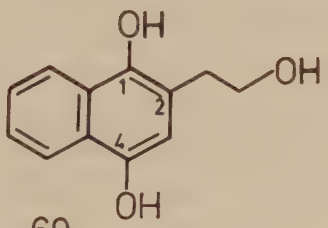
Das unsubstituierte Grundgerüst der erwähnten Naturstoffe, Benzo[g]isochroman-5,10-chinon (7) und das 1-Methyl-Derivat 68

sollten nach der Eleutherin-Methode durch Kondensation des Hydrochinons 69 mit Formaldehyd bzw. Acetaldehyd und anschließende Oxidation erhältlich sein.

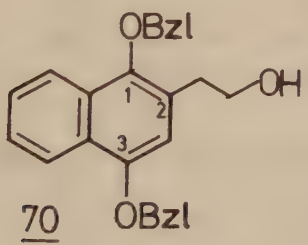
Im folgenden Kapitel wird die Synthese von 2-(1,4-Dibenzyloxy-2-naphthyl)äthan-1-ol (70) beschrieben, in dem die oxidationsempfindliche Naphthohydrochinon-Struktur von 69 durch Benzylgruppen geschützt ist.



68



69



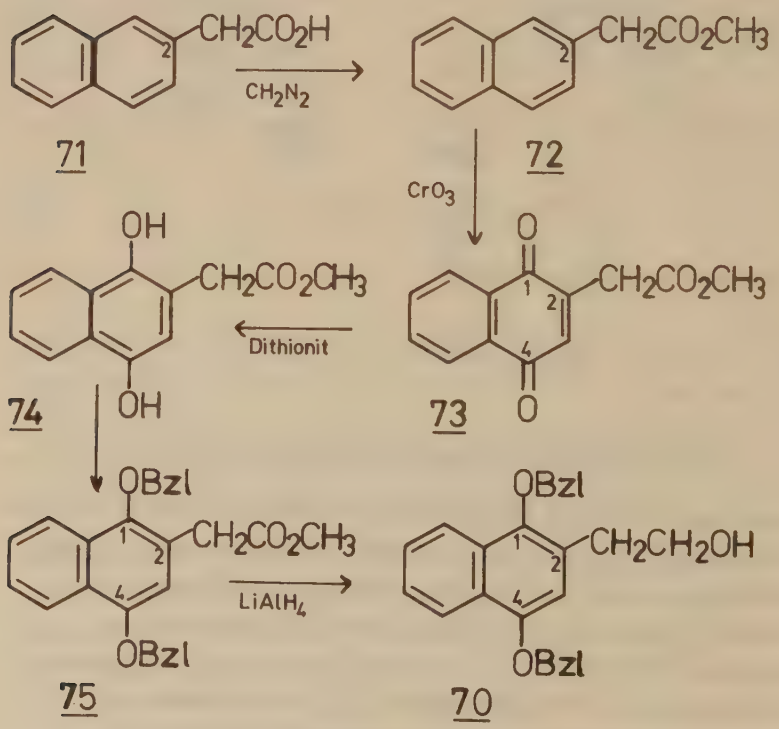
70

2. 2-(1,4-Dibenzyloxy-2-naphthyl)äthan-1-ol (70)

Ausgangspunkt für die Synthese war die leicht zugängliche 2-Naphthylessigsäure (71), die sich mit Diazomethan quantitativ in 2-Naphthylessigsäure-methylester (72) überführen ließ. Oxidation mit Chromsäureanhydrid in Eisessig lieferte unter den bekannten Reaktionsbedingungen [65,66] in 60 proz. Ausbeute 2-(1,4-Naphthochinon-2-yl)essigsäure-methylester (73). Im IR-Spektrum von 73 finden sich bei 1735/cm die Ester-CO-Bande, bei 1660/cm die

Chinon-CO-Bande und bei 1625/cm die Chinondoppelbindungs-bande.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum liegt bei $\delta = 6.93$ ein verbreitertes Singulett für 3-H,das mit der 2-Methylengruppe ($\delta = 3.58$) eine Allylkopplung zeigt. Das scharfe 3H-Singulett bei $\delta = 3.71$ entspricht dem Estermethoxyl, die vier aromatischen Protonen an C-5, 6, 7, 8 zeigen ein typisches AA'BB'-Spektrum [67] mit zwei Multipletts bei $\delta = 7.72$ und 8.01 .



Die direkte Reduktion der Estergruppe in 73 führt auch zum Verlust der Kern-OH-Gruppen des gebildeten Hydrochinons ; deshalb reduzierte ich 73 zunächst mit Dithionit und überführte das entstandene Hydrochinon 74 mit Benzylbromid (Aceton, Kaliumcarbonat unter Luftausschluß) in den Dibenzyläther 75. Auf eine Isolierung von 74 wurde wegen seiner Oxidationsempfindlichkeit verzichtet. Unter ähnlichen Reaktionsbedingungen gewann L. F. Fieser[68] aus 2-Methyl-1,4-naphthochinon in guter Ausbeute 1,4-Dibenzyloxy-2-methyl-naphthalin. Die Struktur von 75 wird durch die Elementaranalyse und das ^{1}H-NMR-Spektrum (vgl. Abb. 7) gesichert. Bei δ = 3.62 findet sich das Singulett des Estermethoxyls und bei δ = 3.78 das Singulett der Methylengruppe der Seitenkette an C-2. Das Singulett der Benzyloxy-CH_2-Gruppe an C-1 findet sich bei δ = 4.98, das der an C-4 bei δ = 5.18 um $\Delta\delta$ = 0.20 paramagnetisch verschoben. Bei δ = 6.77 erscheint das Singulett für 3-H, das wegen der O-Alkylreste an den benachbarten C-Atomen im Vergleich zu den anderen Aromat-H diamagnetisch verschoben ist. Zwischen δ = 7.3 und 7.6 findet sich eine komplexe Signalgruppe für 12 Aromat-H, von denen 10 den beiden Benzylschutzgruppen gehören und die restlichen zwei von 5-H und 8-H stammen. 6-H und 7-H erscheinen bei δ = 8.07 und 8.31 als Multipletts. Die starke paramagnetische Verschiebung dieser Aromat-H-Signale muß auf den Einfluß der Benzyläthergruppen zurückgeführt werden.

Im IR-Spektrum von 75 erkennt man bei 1735/cm die Ester-CO-Bande, während bei 1625 und 1590/cm zwei Aromatbanden liegen.

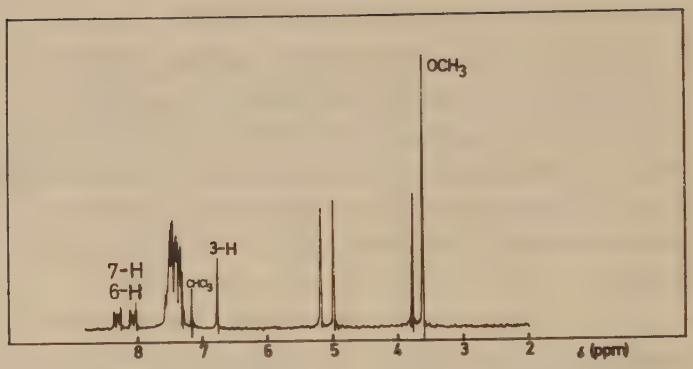


Abb. 7 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 2-(1,4-Dibenzyloxy-2-naphthyl)-essigsäure-methylester (75) in $CDCl_3$

Die Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von 75 führte zu 2-(1,3-Dibenzyloxy-2-naphthyl)äthan-1-ol (70). Im IR-Spektrum des Reduktionsproduktes fehlt die Ester-CO-Bande von 75. Die Struktur von 70 wird zusätzlich durch die Elementaranalyse und das ^{1}H-NMR-Spektrum (vgl. Abb. 8) bestätigt. Bei δ = 2.98 bzw. 3.87 finden sich die Tripletts (J = 6.5 Hz) der beiden benachbarten Methylengruppen der Alkohol-Seitenkette an C-2, wobei die benzylische CH_2-Gruppe bei höherem Feld liegt. Im Unterschied zu 75 fehlt das Singulett des Estermethoxyl. Die beiden Benzyloxy-CH_2-Gruppen zeigen bei δ = 5.14 ein gemeinsames Singulett. Das Singulett von 3-H bei δ = 6.68 ist im Vergleich zu 75 um $\Delta\delta$ = 0.09 diamagnetisch verschoben. Die komplexe Signalgruppe bei δ = 7.3 - 7.5 für 12 Aromat-H ist gleich geblieben, während 6-H und 7-H ein verbreitertes Singulett bei δ = 8.11 und ein Dublett (J = 8.5 Hz) bei δ = 8.25 geben. Dieses Signalmuster ist offenbar konzentrationsabhängig, da eine zweite, verdünntere $CDCl_3$-Lösung von 70 im ^{1}H-NMR-Spektrum für 6-H und 7-H die gleichen Multipletts bei gleicher chemischer Verschiebung wie

75 zeigt, während die übrigen Signale dem abgebildeten Spektrum entsprechen (vgl. Abb. 8).

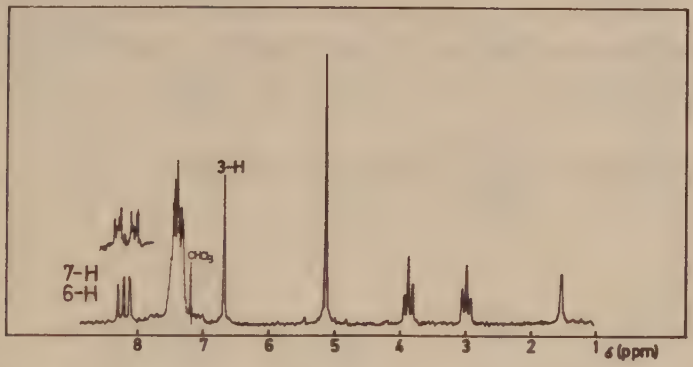
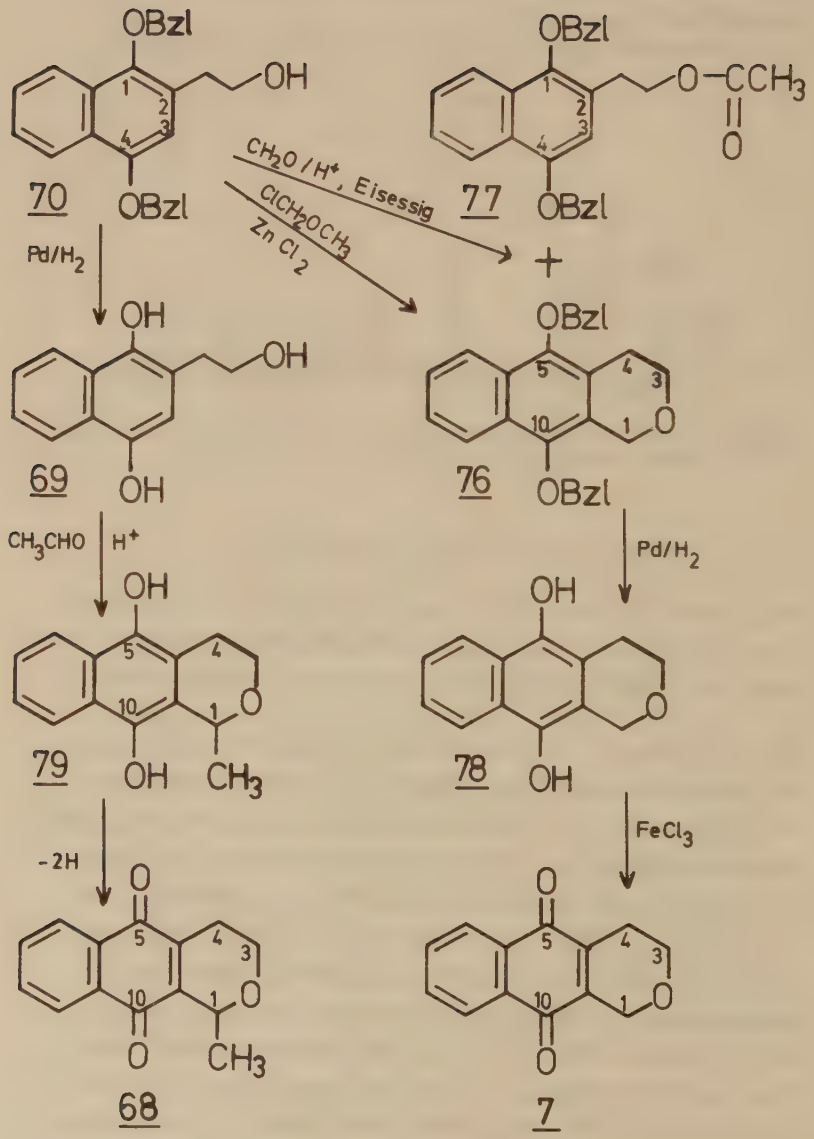


Abb. 8 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 2-(1,4-Dibenzyloxy-2-naphthyl)-äthan-1-ol (70) in $CDCl_3$

3. 5,10-Dibenzyloxy-benzo[g]isochroman (76)

Da 70 auch als Phenyläthanol angesehen werden darf, wurde es unter den oben (Kap. II 2a) erläuterten Reaktionsbedingungen einem Isochroman-Ringschluß mit Formaldehyd unterworfen :

a) Versuche, 70 in wäßr. Formaldehyd-Lösung in Eisessig mit Schwefelsäure als Katalysator zu 76 zu kondensieren, führten zu einem schwer trennbaren Reaktionsgemisch, aus dem chromatographisch nur zwei Reaktionsprodukte einheitlich gewonnen werden konnten. Eines davon war 76 (8,5 proz. Ausbeute), und wurde durch die Elementaranalyse und das ^{1}H-NMR-Spektrum (vgl. Abb. 9, Tab. 2) identifiziert. Die beiden benachbarten Methylengruppen des Dihydropyranringes erscheinen bei δ = 2.98 und 3.90 als Tripletts (J = 7 Hz) und die dritte isolierte Methylengruppe findet sich bei δ = 4.92 als Singulett. Die beiden Singuletts der Benzyloxy-CH_2-Gruppen an C-5 und C-10 erscheinen


OBzl
OH
70
OBzl
77
CH_2O/H^+, Eisessig
$ClCH_2OCH_3$
$ZnCl_2$
+
Pd/H_2
69
76
CH_3CHO
H^+
79
78
$FeCl_3$
-2H
68
7

bei δ = 4.97 und 4.98 eng bei einander. Das Fehlen des 3-H-Signals deutet darauf, daß der Isochromanring geschlossen ist. Der neu gebildete Isochromanring macht 76 im Vergleich zu 70 symmetrischer, so daß die beiden Multipletts von 8-H und 7-H zusammenrücken und ein bei δ = 8.06 zentriertes Multiplett ergeben.

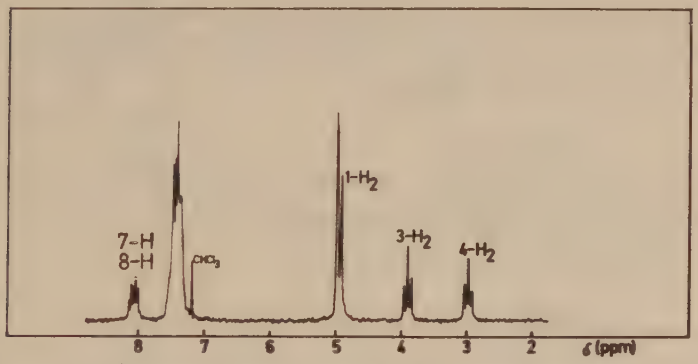


Abb. 9 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 5,10-Dibenzyloxy-benzo[g]-isochroman (76) in $CDCl_3$

Das zweite einheitliche Reaktionsprodukt, das ölig in 36 proz. Ausbeute anfiel, hatte esterartigen Geruch und wurde durch das ^{1}H-NMR-Spektrum als 77 identifiziert. Offensichtlich wird unter diesen Reaktionsbedingungen die alkoholische OH-Gruppe mit Essigsäure verestert und wird dann von Formaldehyd nicht mehr unter Acetalbildung angegriffen. Damit kann auch kein Isochroman-Ringschluß mehr erfolgen.

b) Bei Versuchen, die Kondensation von 70 mit wäßr. Formaldehyd-Lösung in Benzol unter der katalytischen Wirkung von p-Toluolsulfonsäure durchzuführen, entstand 76 nach 4 h bei 60°C in ca. 30 proz. Ausbeute neben zwei anderen Produkten, von denen im Dünnschichtchromatogramm das eine schneller und das andere

langsamer als 76 wanderte. Es gelang auch nach zweimaliger Nachtrennung durch Chromatographie an Kieselgel nicht, die beiden Produkte rein zu erhalten, so daß sie nicht identifiziert werden konnten.

c) Das Einsetzen von wasserfreiem Paraformaldehyd statt der Formaldehyd-Lösung unter den Bedingungen von b) brachte keine Verbesserung der Produktverhältnisse.

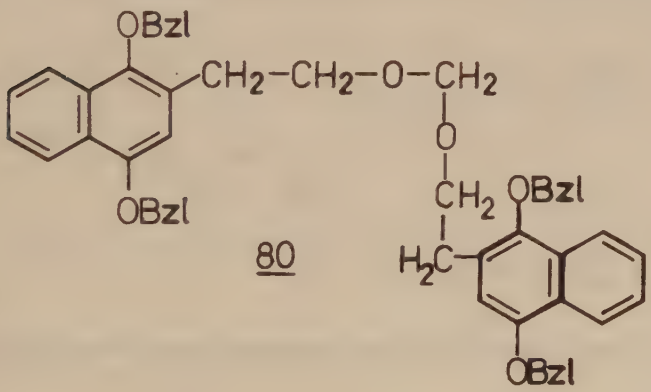
d) Bei Verwendung von Dioxan oder Dimethylformamid statt Benzol als Lösungsmittel enthielt das Reaktionsgemisch nach 4 h bei 60°C hauptsächlich das Ausgangsprodukt.

e) 70 wurde durch katalytische Hydrogenolyse der beiden Benzyloxygruppen in das Hydrochinon 69 überführt, das nach der Eleutherin-Methode [38] in sirupöser Phosphorsäure mit wäßr. Formaldehyd-Lösung versetzt wurde. Nach 24 h bei 20°C wurde das Reaktionsgemisch zur Oxidation des eventuell entstandenen 5,10-Dihydroxy-benzo[g]isochroman (78) mit p-Benzochinon versetzt. Die Chromatographie des Reaktionsproduktes an Polyamid aus Benzol lieferte aber lediglich das Oxidationsmittel p-Benzochinon und nicht das erwartete 7 .

f) Die Umsetzung von 70 mit Chlormethylmethyläther unter der katalytischen Wirkung von Zinkchlorid lieferte nach 1 Minute bei Raumtemperatur 76 in 73 proz. Ausbeute. Das unter diesen Bedingungen hergestellte 5,10-Dibenzyloxy-benzo[g]isochroman (76) war mit authentischem 76 identisch.

Vermutlich wird unter den Bedingungen c), d) und e) die Kondensation des in der ersten Reaktionsstufe entstehenden Halbacetals mit dem aromatischen Kern wegen der sterischen Hinderung durch

die beiden Benzyloxygruppen erschwert. Dadurch könnte die Bildung von mehrkernigen Naphthalin-Derivaten vom Typ 80 durch Ätherbildung in den Vordergrund treten, was neuerdings bei der Reaktion von Naphthalin mit Formaldehyd beobachtet wurde [69].



80

4. Benzo[g]isochroman-5,10-chinon (7)

Katalytische Hydrierung von 76 setzte 5,10-Dihydroxy-benzo[g]-isochroman (78) frei. Die nach dem Filtrieren farblose methanolische Hydrierlösung färbte sich schon an der Luft gelb, was auf eine Oxidation des Hydrochinons zum Chinon hindeutete. Zur Vervollständigung der Oxidation wurde der Verdampfungsrückstand der Lösung in wenig Aceton gelöst und mit Eisen(III)chlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch lieferte nach chromatographischer Reinigung das gewünschte Benzo[g]isochroman-5,10-chinon (7) in 70 proz. Ausbeute.

Die Gesamtausbeute der Synthese 71—70 bis 7 betrug 17%. Die Summenformel $C_{13}H_{10}O_3$ von 7 wird durch die Elementaranalyse und das Massenspektrum (Mol.-Masse 214) gesichert. Das struk-

turbeweisende ^{1}H-NMR-Spektrum wird mit denen der anderen Isochromanchinone im Kapitel VI besprochen. Im IR-Spektrum (Abb. 10) sind bei 1668 und 1642/cm die Chinon-CO-Banden und bei 1600/cm eine Chinondoppelbindungs- und Aromatbande sichtbar.

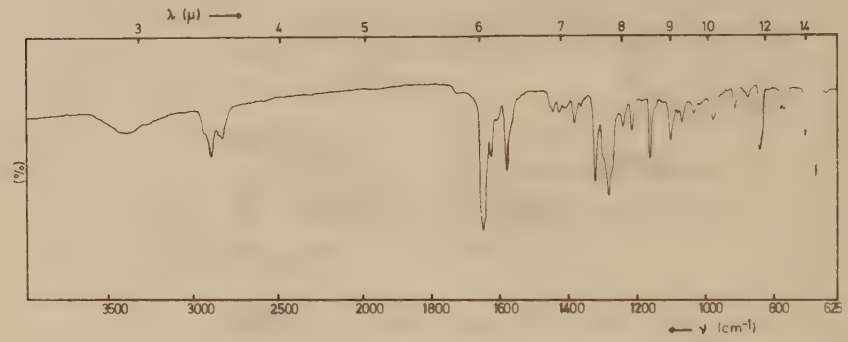


Abb. 10 : IR-Spektrum von Benzo[g]isochroman-5,10-chinon (7)

5. Synthese von 1-Methylbenzo[g]isochroman-5,10-chinon (68)

Zur Synthese von 68, das das an C-1 methylsubstituierte Grundgerüst der Isochromanchinon-Naturstoffe darstellt, wurde das Hydrochinon 79 in einem Gemisch von Phosphorsäure/Ameisensäure zunächst mit Acetaldehyd und nach 8 Stunden zur Oxidation des Zwischenproduktes 5,10-Dihydroxy-1-methyl-benzo[g]isochroman (69) mit p-Benzochinon versetzt. Die Chromatographie des Reaktionsproduktes an Kieselgel lieferte 1-Methyl-benzo[g]-isochroman-5,10-chinon (68) in 45 proz. Ausbeute.

68 wurde durch die massenspektrometrisch ermittelte Mol.-Masse (228), Elementaranalyse und das ^{1}H-NMR-Spektrum (s. Kap. VI) identifiziert. Im IR-Spektrum (vgl. Abb. 11) sind bei 1665 und

1633/cm die Chinon-CO-Banden und bei 1598/cm die Chinon-doppelbindungs- und Aromatbande sichtbar.

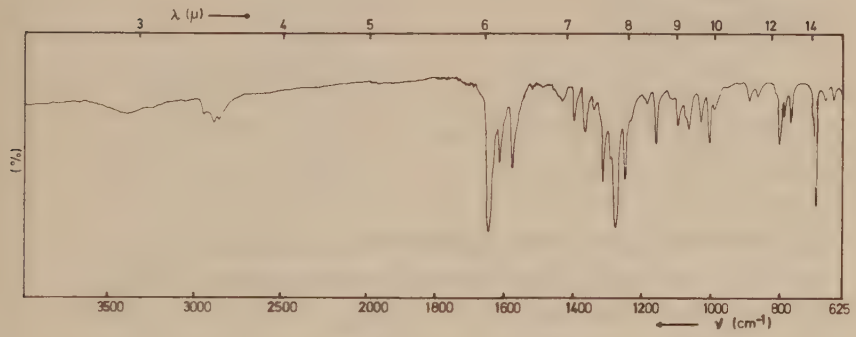


Abb. 11 : IR-Spektrum von 1-Methyl-benzo[g]isochroman-5,10-chinon (68)

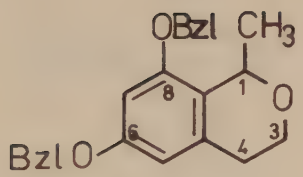
IV. Synthese von 6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman (82)

1. Allgemeines

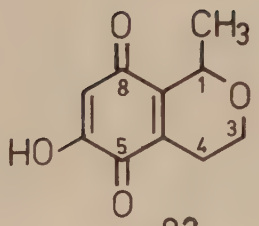
Mit 6, 7 und 68 hatte ich drei Isochromanchinone hergestellt, in denen weder der Dihydropyranring noch der Chromophorteil polare Substituenten tragen. Die nativen Antibiotica haben dagegen im Dihydropyranring alle eine Essigsäure-Seitenkette, die in einigen Fällen einen γ-Lactonring bildet. Sie tragen auch am Chromophor polare Gruppen ; sie enthalten entweder Naphthazarin oder 8-Hydroxy-1,4-naphthochinon als Chromophor (vgl. Kapitel VII). Ziel weiterer Versuche war es, Isochromanchinone mit polaren Gruppen am Chromophor und am Dihydropyranring herzustellen und den Einfluß dieser Gruppen auf die biologische Aktivität zu untersuchen.

Als Ausgangssubstanz für die Synthese von solchen Isochromanchinonen habe ich die mit entsprechenden polaren Gruppen substituierten 8-Benzyloxy-isochromane (vgl. 63) ausgewählt, die nach hydrogenolytischer Abspaltung der Schutzgruppe mit Fremy-Salz zu den entsprechenden Chinonen oxidiert werden sollten. In diesem Zusammenhang war es auch von Interesse, neue Isochromane unter verbesserten Ringschlußbedingungen zu synthetisieren.

Im folgenden wird die Synthese von 6,8-Dibenzyloxy-1-methyl-isochroman (81) beschrieben. 81 ist die Vorstufe von 6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman (82), das durch die OH-Gruppe an C-6 eine polare Gruppe am Chromophor besitzt.

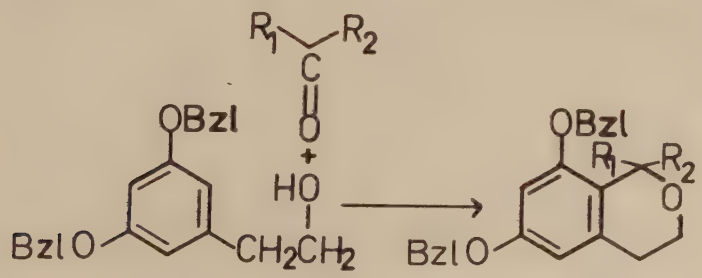


81



82

81 ist ein 6,8-disubstituiertes Isochroman. Seine Synthese aus 2-(3,5 Dibenzyloxy-phenyl) äthan-1-ol (83) erschien mir aus folgenden Gründen möglich : 1) 83 trägt zwei Substituenten, die eine elektrophile Substitution erleichtern. 2) Bei der Umsetzung von 83 mit einem Aldehyd oder einer Carbonylverbindung sollte das zunächst entstehende Halbacetal bzw. Ketal in Gegenwart von Säuren das aktivierte C-2 oder C-6 intramolekular elektrophil substituieren. Wegen der symmetrischen Substitution des aromatischen Kerns kommt man zum gleichen Isochroman 84 und vermeidet damit eine Isomerentrennung. 83 sollte durch Reduktion von 2-(3,5-Dibenzyloxy-phenyl)essigsäure-methylester (91) erhältlich sein.



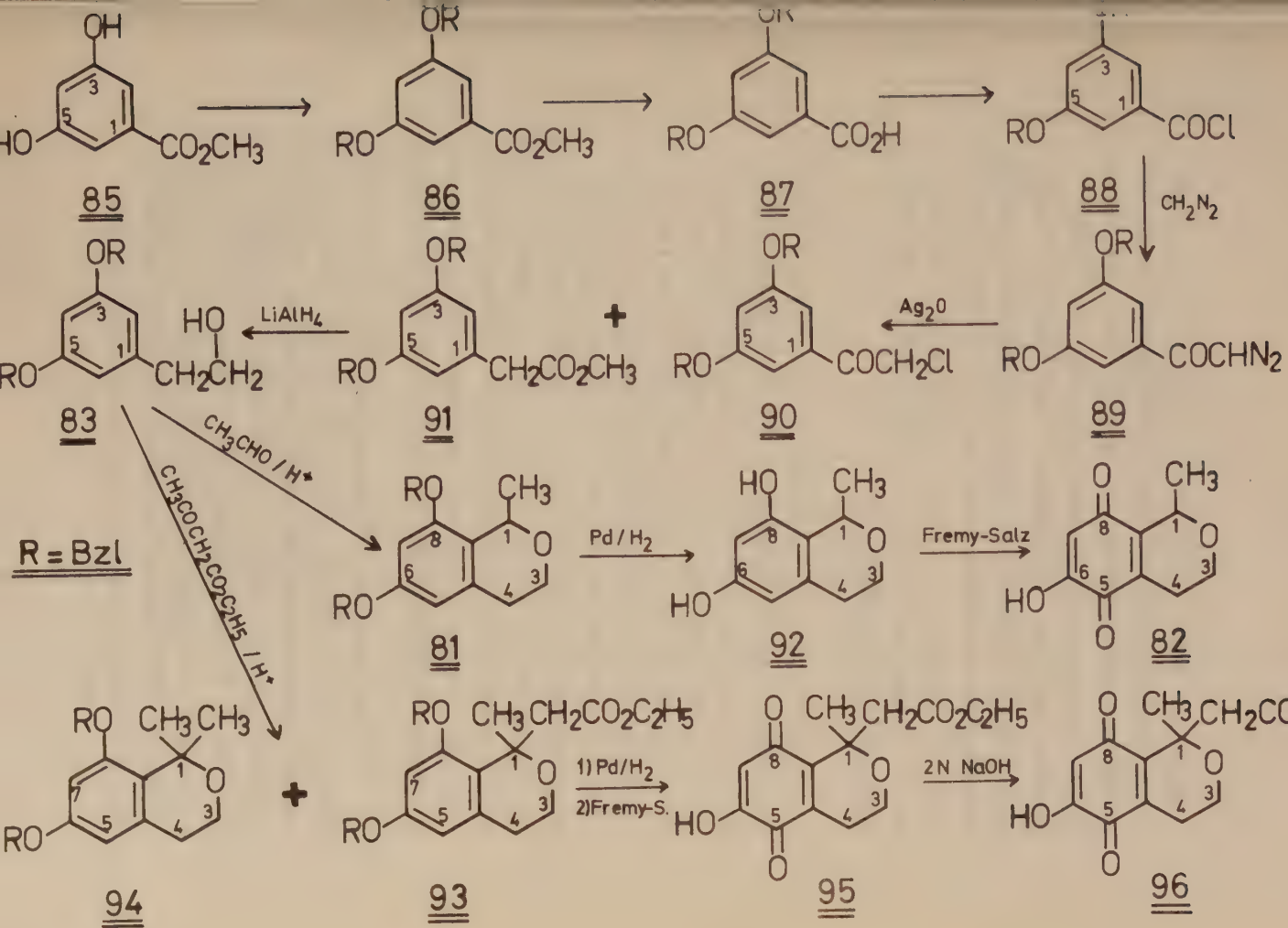
83 84

2. 2-(3,5-Dibenzyloxy-phenyl)essigsäure-methylester (91)

3,5-Dihydroxybenzoesäure wurde mit Methanol/Schwefelsäure verestert und der Methylester (85) mit Benzylchlorid zum 3,5-Dibenzyloxybenzoesäure-methylester (86) veräthert. Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 86 zeigt bei δ = 3.71 das Estermethoxyl und bei δ = 4.87 und 4.95 die Singuletts der beiden Benzyloxy-CH_2-Gruppen. Im Aromatbereich ist bei δ = 6.68 das Dublett (J = 2.5 Hz) von 4-H sichtbar, während bei δ = 7.04 das Dublett (J = 2.5 Hz) der beiden chemisch äquivalenten Protonen an C-2 und C-6 erscheint, die mit dem metaständigen 4-H gekoppelt sind (vgl. Tab. 1).

Die Arndt-Eistert-Reaktion [70,71] erlaubt es, Carbonsäuren durch Kettenverlängerung in Homologe zu verwandeln. Dabei werden zunächst Säurechloride mit Diazomethan in α-Diazoketone überführt und diese unter Stickstoffabspaltung (durch Metallkatalysatoren, höhere Temperatur oder UV-Strahlung) nach Wolff über eine Carben-Zwischenstufe zu Ketenen [72] umgelagert, aus denen — je nach Art des Addenden — entweder Carbonsäuren oder Carbonsäurederivate entstehen. 86 wurde alkalisch verseift, die entstehende Säure 87 wurde mit Thionylchlorid in das 3,5-Dibenzyloxy-benzoylchlorid (88) überführt. Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 88 (vgl. Tab. 1) zeigt im Aliphatbereich als einziges Signal das Singulett der beiden chemisch äquivalenten Benzyloxy-CH_2- Gruppen bei δ = 5.02. Im Aromatbereich ist bei δ = 6.86 das Triplett von 4-H sichtbar, das mit den metaständigen 2-H und 6-H gekoppelt ist, deren Signal im Bereich δ = 7.20-7.43 von dem der 10 Protonen der beiden Schutzgruppen verdeckt wird.

Das aus 88 bereitete α-Diazoketon 89 wurde nicht isoliert,


OH
OR
RO
CO2CH3
CO2H
COCl
CH2N2
Ag2O
LiAlH4
HO
CH2CH2
CH2CO2CH3
COCH2Cl
COCHN2
85
86
87
88
89
90
91
83
CH3CHO / H+
CH3COCH2CO2C2H5 / H+
R = Bzl
CH3
Pd / H2
Fremy-Salz
81
92
82
94
93
1) Pd/H2
2) Fremy-S.
2N NaOH
CH3CH2CO2C2H5
CH3CH2CO2H
95
96

sondern gleich weiter in absol. Methanol mit dem bei der Arndt-Eistert-Reaktion bewährten Silber(I)oxid umgesetzt. Aus dem Reaktionsgemisch wurde neben dem gesuchten 91 auch 3,5-Dibenzyloxy-chloracetophenon (90) isoliert und durch sein ^{1}H-NMR-Spektrum (vgl. Tab. 1) identifiziert. Chlorketone vom Typ 90 sind häufige Nebenprodukte bei Arndt-Eistert-Reaktionen, da sie durch Spuren von Salzsäure leicht aus den Diazoketonen gebildet werden [73]. Deshalb ist bei der Herstellung der Säurechloride darauf zu achten, daß Thionylchlorid nach Beendigung der Reaktion weitgehend entfernt wird.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 90 (vgl. Tab. 1) zeigt bei δ = 4.36 das Singulett der Methylengruppe der Chlorketongruppe, während bei δ = 4.94 das Singulett der beiden Benzyloxy-CH_2-Gruppen erscheint. Im Aromatbereich ist das Triplett von 4-H bei δ = 6.66 sichtbar, das mit den metaständigen 2-H und 6-H gekoppelt ist. Die chemisch äquivalenten 2-H und 6-H erscheinen bei δ = 7.01 als Dublett, das im Vergleich zu 88 um 0.2 ppm diamagnetisch verschoben ist und nicht mehr von dem Signal der Schutzgruppenprotonen verdeckt wird. Im Säurechlorid 88 ist der entschirmende Effekt des Chloratoms größer als im Chlorketon 90, in dem die zwischen die Ketogruppe und das Chloratom eingeschobene Methylengruppe den -I-Effekt des Chlors verringert.

2-(3,5-Dibenzyloxy-phenyl)essigsäure-methylester (91) entstand in 57 proz. Ausbeute. Die Struktur von 91 gründet sich auf die Elementaranalyse, das IR-Spektrum und das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 12, vgl. Tab. 1). Im IR-Spektrum sieht man bei 1730/cm die Ester-CO-Bande, die im Vergleich zu 3,5-Dibenzyloxy-benzoesäure-methylester (86) um 10/cm zu größerer Wellenzahl verschoben ist. Außerdem sind bei 1610 und 1593/cm zwei Aromatbanden sichtbar, die in 86 bei 1605/cm als eine

Tab. 1 : ^{1}H-NMR-Signale (100 MHz, δ-Werte in $CDCl_3$)

Verbindung	Benzyloxy-CH_2	2-H	6-H	4-H	1-CH_2	Ester-OCH_3
3,5-Dibenzyloxy-benzoesäure-methylester (86)	4.87 (s) 4.95 (s)	7.04 (d, 2.5 Hz)		6.68(d, 2,5 Hz)	-	3.71 (s)
3,5-Dibenzyloxy-benzoesäure (87) in d-Aceton	5.15 (s)	7.2-7.5 verdeckt		6.89 (t, 2 Hz)	-	-
3,5-Dibenzyloxy-benzoylchlorid (88)	5.02 (s)	7.20-7.43 verdeckt		6.86 (t, 2 Hz)	-	-
3,5-Dibenzyloxy-chloracetophenon (90)	4.94 (s)	7.01 (d, 2 Hz)		6.66 (t, 2 Hz)	1-$COCH_2Cl$ 4.36 (s)	-
2-(3,5-Dibenzyloxyphenyl)essigsäure-methylester (91) Abb. 12	4.98 (s)	6.52 (s)			3.51 (s)	3.63 (s)
2-(3,5-Dibenzyloxyphenyl)äthan-1-ol (83) Abb. 13	4.99 (s)	6.47 (s)			2.75 (t, 6 Hz)	-

breite Bande erscheinen. Das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 12) zeigt bei δ = 3.51 das 2 H-Singulett der Methylengruppe an C-1 und bei δ = 3.65 das 3H-Singulett des Estermethoxyls, während die beiden Benzyloxy-CH_2-Gruppen an C-3 und C-5 bei δ = 4.98 wiederum ein 4H-Singulett ergeben. Im Gegensatz zu 86 sind die Protonen an den freien Kernstellen in 91 chemisch äquivalent und erscheinen bei δ = 6.52 als 3H-Singulett .

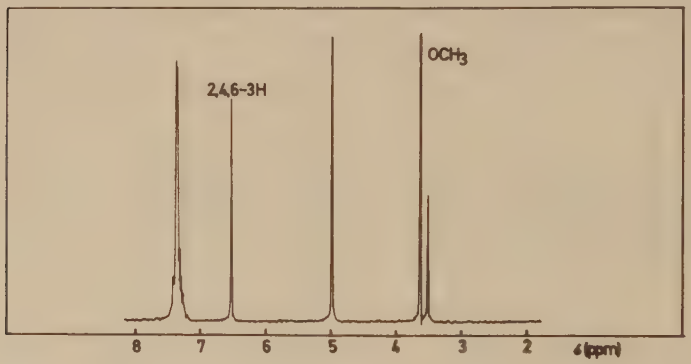


Abb. 12 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 2-(3,5-Dibenzyloxy-phenyl) essigsäure-methylester (91) in $CDCl_3$.

3. 6,8-Dibenzyloxy-1-methyl-isochroman (81)

2-(3,5-Dibenzyloxy-phenyl) essigsäure-methylester (91) ließ sich mit Lithiumaluminiumhydrid zu 2-(3,5-Dibenzyloxy-phenyl)-äthan-1-ol (83) reduzieren. Das IR-Spektrum von 83 zeigt bei 3380 und 3260/cm OH-Banden, während die Ester-CO-Bande von 91 verschwunden ist. Dem ^{1}H-NMR-Spektrum von 83 (Abb. 13, vgl. Tab. 1) fehlt im Vergleich zu 91 das Estermethoxyl-Singulett. Dafür treten die Tripletts der beiden benachbarten Methylengruppen der Alkoholseitenkette auf :
δ = 3.79, verbreitert, CH_2 an OH ; δ = 2.75 CH_2 an Aromat.

Die Aromat-Protonen sind wie in 91 chemisch äquivalent und zeigen bei δ = 6.47 ein 3H-Singulett (vgl. Tab. 1)

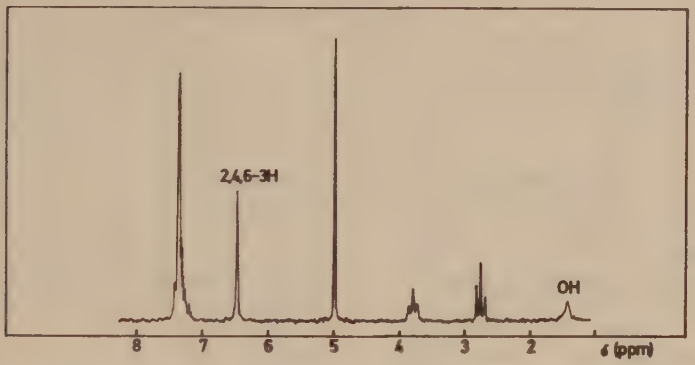


Abb. 13 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 2-(3,5-Dibenzyloxy-phenyl)-äthan-1-ol (83) in $CDCl_3$

83 wurde in Benzol unter der katalytischen Wirkung von p-Toluolsulfonsäure mit Acetaldehyd in siedendem Benzol zum Isochroman 81 cyclisiert (51%), dessen Struktur durch die massenspektrometrisch ermittelte Mol.-Masse (360) und das ^{1}H-NMR-Spektrum (vgl. Tab. 2, Abb. 14) gesichert ist. Bemerkenswert sind die Unterschiede im ^{1}H-NMR-Spektrum verglichen mit den Isochromanen 13, 18, 63 und 76 (vgl. Tab. 2).

81 zeigt für die Protonen an C-4 ein Triplett bei δ = 2.74, das aufgrund einer Long-range-Kopplung mit 5-H verbreitert ist. Die benachbarten Protonen an C-3 erscheinen im Gegensatz zu 13, 18, 63 und 76 nicht als Triplett, sondern spalten zu einem symmetrischen ABX_2-Signal auf, dessen Hälften sich jeweils aus 5 Linien zusammensetzen.

Tab. 2 : ^{1}H-NMR-Signale in $CDCl_3$ (100 MHz, δ-Werte)

Isochroman	Aromat-H	Dihydropyran-H C-4	C-3	C-1
Isochroman (13)	6.8-7.2 (4,m)	2.70 (2,t) J = 6 Hz	3.86 (2,t) J = 6 Hz	4.67 (2,s)
8-Benzyloxy-isochroman (63) Abb. 4	6.72 (d, 5-H, 7-H) 7.12 (t, 6-H, J= 8Hz)	2.81 (2,t) J = 6 Hz	3.91 (2,t) J = 6 Hz	4.82 (2,s)
8-Hydroxy-isochroman (18) Abb. 5	6.51 (d, 5-H, 8 Hz) 6.64 (d, 7-H, 8 Hz) 6.98 (t, 6-H, 8 Hz)	2.80 (2,t) J = 6 Hz	3.94 (2,t) J = 6 Hz	4,82 (2,s)
5,10-Dibenzyl-oxybenzo[g]-isochroman (76) Abb. 9	8.06 (mc aus 2t) 8-H, 7-H	2.98 (2,t) J = 6 Hz	3.90 (2,t) J = 6 Hz	4.92 (2,s)
6,8-Dibenzyloxy-1-methyl-isochroman (81) Abb. 14	6.35 (d, 5-H, 2 Hz) 6.45 (d, 7-H, 2 Hz)	2.74 (2,t) J = 6 Hz	3.89 2,mc ABX_2	4.99 (1,q) verdeckt
6,8-Dihydroxy-1-methyl-isochroman (92) in d-Aceton Abb. 15	6.13 (d, 5-H, 2 Hz) 6.23 (d, 7-H, 2 Hz)	2.59 (2,t) J = 6 Hz	3.79 (2,mc) ABX_2	4.81 (2,q) J = 6 Hz
6,8-Dibenzyloxy-1,1-dimethyl-isochroman (94) Abb. 18	6.33 (d, 5-H, 2 Hz) 6.47 (d, 7-H, 2 Hz)	2.74 (2,t) J = 6 Hz	3.86 (2,t) J = 6 Hz	-
2-(6,8-Dibenzyl-oxy-1-methyl-isochroman-1-yl)essigsäure-äthylester (93) Abb. 17	6.34 (d, 5-H, 2 Hz) 6.47 (d, 7-H, 2 Hz)	2.75 (2,mc)	3.90 (2,mc)	-

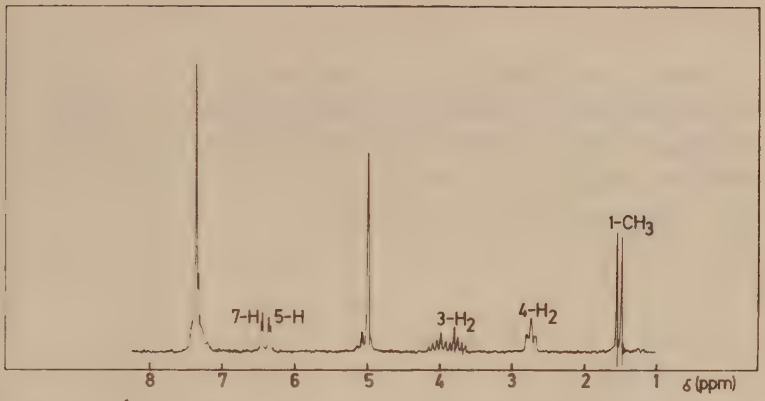


Abb. 14 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 6,8-Dibenzyloxy-1-methyl-isochroman (81) in $CDCl_3$

Enthält ein Molekül ein asymmetrisches C-Atom, so kann durch dessen Anwesenheit die magnetische Äquivalenz der Protonen einer benachbarten Methylengruppe aufgehoben werden, die Umgebung der CH_2-Gruppe wird diastereotop[74,75].

Im Falle von 81 stehen die Protonen an C-3 unter dem Einfluß des Chiralitätszentrums an C-1 . Die geminale Kopplung (AB-Typ) wird von der vicinalen mit der benachbarten Methylengruppe ($4\text{-}H_2$) überlagert ; so kommt es zum symmetrischen 10-Linien-Multiplett von $3\text{-}H_2$ (ABX_2-Typ). Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 81 (Abb. 14) zeigt ferner an :

1) das Dublett von $1\text{-}CH_3$ ($\delta = 1.53$, $J = 6$ Hz),
2) das Quadruplett von 1-H ($\delta = 4.99$, vom Singulett der beiden Benzyloxy-CH_2-Gruppen verdeckt),
3) das Dublett von 5-H (wegen Long-range-Kopplung mit $4\text{-}H_2$ verbreitert, $\delta = 6.35$, $J = 2$ Hz) und das Dublett von 7-H ($\delta = 6.45$, $J = 2$ Hz).

Das Isochroman 81 wurde durch katalytische Hydrogenolyse der Benzyloxygruppen in 6,8-Dihydroxy-1-methyl-isochroman (92) überführt. Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 92 (Abb. 15, vgl. Tab. 2)

zeigt für das C-Gerüst die gleichen Signale wie 81 . Das Quadruplett von 1-H bei δ = 4.88 ist nicht mehr verdeckt. Die phenolischen OH-Gruppen an C-6 und C-8 geben sich durch Singuletts bei δ = 7.93 und 8.23 zu erkennen.

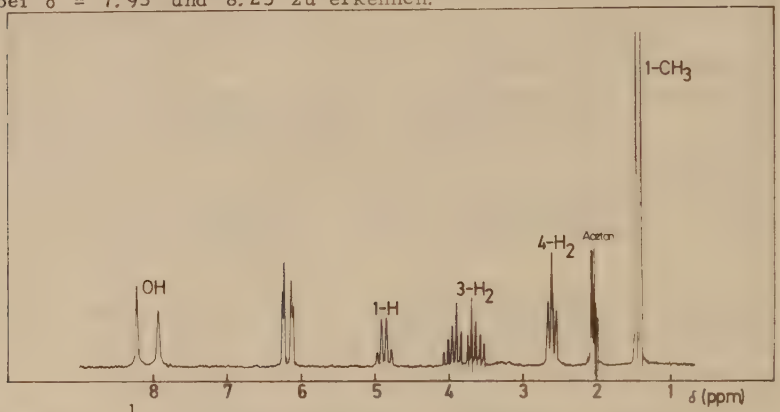


Abb. 15 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 6,8-Dihydroxy-1-methyl-isochroman (92) in d-Aceton

4. 6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman (82)

Das Isochroman 92 ließ sich mit Fremy-Salz in einem auf pH=10 eingestellten Borat-Puffer quantitativ zum gesuchten 6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman (82) oxidieren.

Die Struktur von 82 wird durch die Elementaranalyse, die massenspektrometrisch ermittelte Mol.-Masse (194), das IR-Spektrum (Abb. 16) und das ^{1}H-NMR-Spektrum (s. Kap. VI) gesichert. Im IR-Spektrum ist bei 3410/cm eine OH-Bande sichtbar, während bei 1660/cm die Chinon-CO-Bande und bei 1625/cm die Chinondoppelbindungsbande erscheinen.

Die hohe Ausbeute, in der 82 im Vergleich zu 6 im alkali-

schen Borat-Puffer entsteht, läßt sich durch die Anwesenheit der OH-Gruppe an der Chinondoppelbindung erklären, die im Gegensatz zu der freien Chinondoppelbindung von 6 gegenüber Alkali geschützt ist.

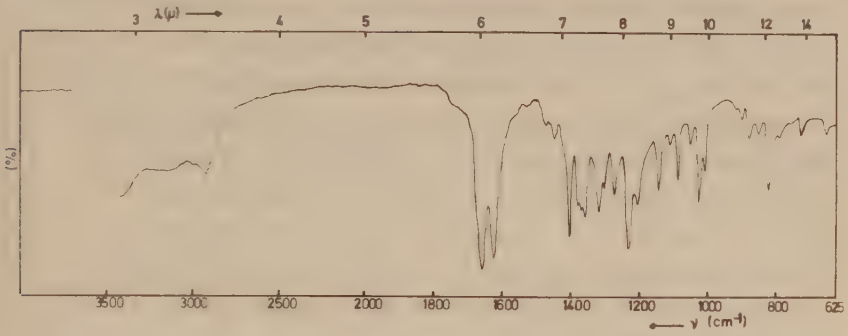


Abb. 16 : IR-Spektrum von 6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman (82)

Mit 82 hatte ich ein Isochromanchinon mit einer polaren Gruppe am Chinonchromophor in den Händen.

V Synthese von 2-(-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-1-yl)essigsäure (96)

Ausgehend von 2-(3,5-Dibenzyloxy-phenyl)äthan-1-ol (83) bot sich die Möglichkeit an, ein Isochromanchinon mit einer Essigsäure-Seitenkette am Dihydropyranring herzustellen. Die Umsetzung von 83 mit Acetessigsäure-äthylester als Carbonylkomponente mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator in siedendem Benzol führte zu 45% zum 2-(6,8-Dibenzyloxy-1-methyl-isochroman-1-yl)essigsäure-äthylester (93) neben 6,8-Dibenzyloxy-1,1-dimethyl-isochroman (94) (2 %).

93 wurde durch die Elementaranalyse, massenspektrometrisch ermittelte Mol.-Masse (446) und das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 17, vgl. Tab. 2) identifiziert. Es zeigt bei δ = 1.08 das Triplett (J = 7 Hz) und bei δ = 4.00 das Quadruplett (J = 7 Hz) des Esteräthoxyls. Bei δ = 1.65 findet sich das 3H-Singulett von 1-CH_3, während die CH_2-Gruppe der Seitenkette bei δ = 2.89 und 3.22 (J_{AB} = 14 Hz) erscheint. Die beiden benachbarten Methylengruppen des Dihydropyranringes erscheinen bei δ = 2.75 (4-H_2) und 3.90 (ABX_2 von 3-H_2) als Multipletts. Offenbar sind die beiden Protonen an C-4 durch den Einfluß des neuen Substituenten an C-1 im Gegensatz zu 81 und 92 ebenfalls nicht mehr äquivalent (vgl. Tab. 2). Die Benzyloxy-CH_2-Gruppen finden sich bei δ = 4.98 und 5.02 als 2 H-Singuletts. Die metaständigen 5-H und 7-H sind genauso wie bei 81 und 92 bei δ = 6.34 und 6.47 als Dublett sichtbar, wobei das Dublett von 5-H bei δ = 6.34 verbreitert ist. Charakteristisch am IR-Spektrum von 93 sind die Ester-CO-Bande bei 1728/cm und zwei Aromatbanden bei 1602 und 1585/cm.

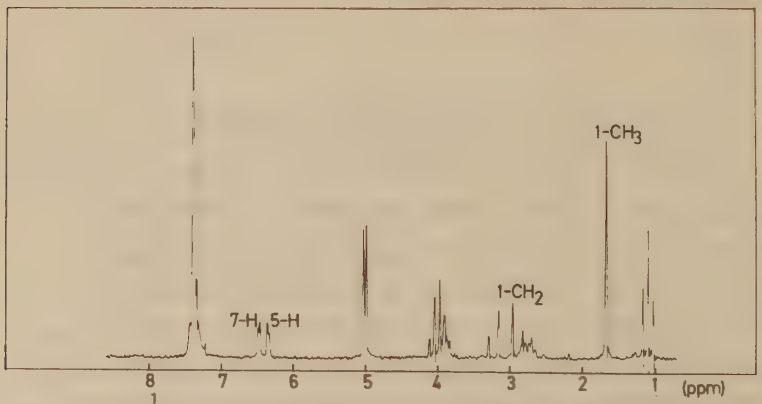


Abb. 17: ^{1}H-NMR-Spektrum von 2-(6,8-Dibenzyloxy-1-methyl-isochroman-1-yl)essigsäure-äthylester (93) in $CDCl_3$

Die Struktur des Nebenproduktes 94 ließ sich ebenfalls aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 18, vgl. Tab. 2) ableiten, das sich im Aliphatbereich vom 93-Spektrum wesentlich unterscheidt. Da 94 kein asymmetrisches C-1 besitzt, sind die Protonen der benachbarten Methylengruppen des Dihydropyranringes untereinander äquivalent und zeigen die dafür typischen Tripletts (vgl. Tab. 2) . Die beiden Methylgruppen an C-1 führen bei δ = 1,58 zu einem scharfen 6H-Singulett .

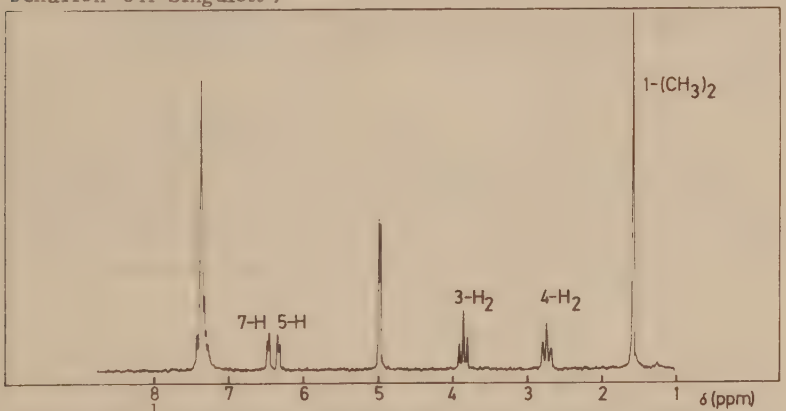


Abb. 18 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 6,8-Dibenzyloxy-1,1-dimethylisochroman (94) in $CDCl_3$

Durch katalytische Hydrogenolyse wurden die beiden Benzyloxygruppen von 93 gespalten, und der dabei entstandene 2-(6,5-Dihydroxy-1-methyl-isochroman-1-yl)essigsäure-äthylester wurde ohne weitere Reinigung im Borat-Puffer (pH = 10) mit Fremy-Salz oxidiert. Die Säulenchromatographie an Oxalsäure-Kieselgel lieferte einheitliches 2-(6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-1-yl)essigsäure-äthylester (95) (98 %) .

Die Struktur des Chinons 95 wird durch die massenspektrometrisch ermittelte Mol.-Masse (280) und das ^{1}H-NMR-Spektrum (s. Kap. VI) gesichert. Im IR-Spektrum von 95 (Abb. 19)

erkennt man bei 1720/cm die Ester-CO-Bande und bei 1658 und 1641/cm die Chinon-CO-Banden, während bei 1613/cm die Chinon-doppelbindungsbande sichtbar ist.

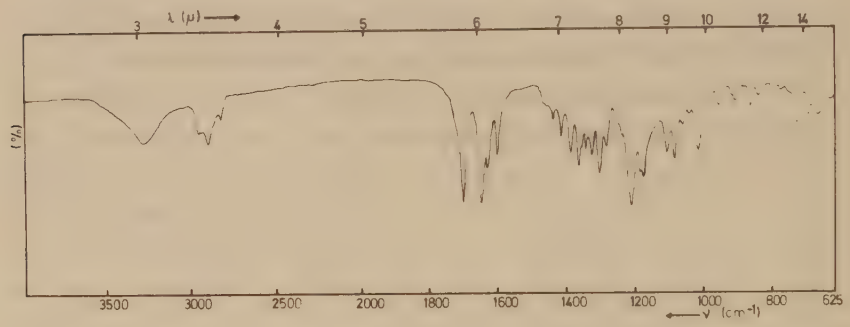


Abb. 19 : IR-Spektrum von 2-(6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-1-yl)essigsäure-äthylester (95)

Die Estergruppe von 95 ließ sich in 2 N NaOH glatt zu 96 verseifen (75%). Im Dünnschichtchromatogramm (Oxalsäure-Kieselgel, Chloroform/10% Aceton) entstand eine einheitliche gelbe Zone, die wesentlich langsamer als 95 lief. 96 wurde durch die Elementaranalyse und das ^{1}H-NMR-Spektrum (vgl. Tab. 3) identifiziert.

96 ist in Chloroform schwer löslich und wird von Natronlauge wie die übrigen 6-Hydroxy-isochromanchinone 82 und 95 in roter Farbe aufgenommen. Die 6-OH-Gruppe ist als vinyloge Säure so acide, daß leicht ein Anion entsteht, das die Farbänderung erklärt. Das IR-Spektrum von 96 ist durch eine breite OH-Bande zwischen 3100 und 3400/cm gekennzeichnet, während bei 1728/cm die Carboxyl-CO-Bande erscheint. Bei 1668 und 1620/cm finden sich die Chinon-CO-Banden und bei 1605/cm die Chinon-

doppelbindungsbande.

96 stellt ein Isochromanchinon mit einer polaren Gruppe am Chromophor und der Essigsäure-Seitenkette am Dihydropyranring dar.

VI ^{1}H-NMR-Spektren und Massenspektren der synthetischen Isochromanchinone

1. ^{1}H-NMR-Spektren

Die ^{1}H-NMR-Spektren der Isochromanchinone zeigen die gleichen typischen Signale wie die Isochromane (vgl. Tab. 2) und unterscheiden sich nur durch eine weitergehende Aufspaltung der Signale von 1-H und 4-H, die auf einer Homoallylkopplung [76] über die Chinondoppelbindung beruht (vgl. Tab. 3). So zeigt im ^{1}H-NMR-Spektrum von 6 (Abb. 20) das Signal der Protonen an C-4, das durch die benachbarte Methylengruppe zum Triplett wird, eine weitergehende Aufspaltung der Linien (J = 3 Hz), die beim Signal für 1-H_2 in gleicher Größe wiederkehrt : aus dem ursprünglichen 1-H_2-Singulett vom Isochroman 18 (vgl. Tab. 2) wird ein Triplett.

Das 7-Linien-Multiplett von 4-H_2 erscheint im Spektrum von 6 bei δ = 2.50, während das gleiche Signal mit dem gleichen Aufspaltungsmuster im Spektrum von 7 (Abb. 21) um $\Delta\delta$ = 0.15 paramagnetisch verschoben ist. Das Triplett von 1-H_2 findet sich im Spektrum von 6 bei δ = 4.45 und im Spektrum von 7 wie das 4-H_2-Signal um $\Delta\delta$ = 0.15 paramagnetisch verschoben. Beide Effekte sind darauf zurückzuführen, daß die Elektronendichte des Chinonringes in 7 durch den anellierten Aromaten geringer ist

und dadurch die Protonen an C-1 und C-4 im Vergleich zu 6 stärker entschirmt sind.

Die Protonen an C-3 zeigen in den Spektren von 6 und 7 das gleiche Triplett wie in den Spektren der Isochromane 13, 18, 63, 76 und 94 (vgl. Tab. 2 und 3), da durch die Chinonstruktur deren Umgebung nicht beeinflußt wird.

Die Chinon-H von 6 erscheinen bei $\delta = 6.72$ als Singulett, während die Aromatprotonen von 7 zu einem für sie typischen AA'BB'-Spektrum aufspalten.

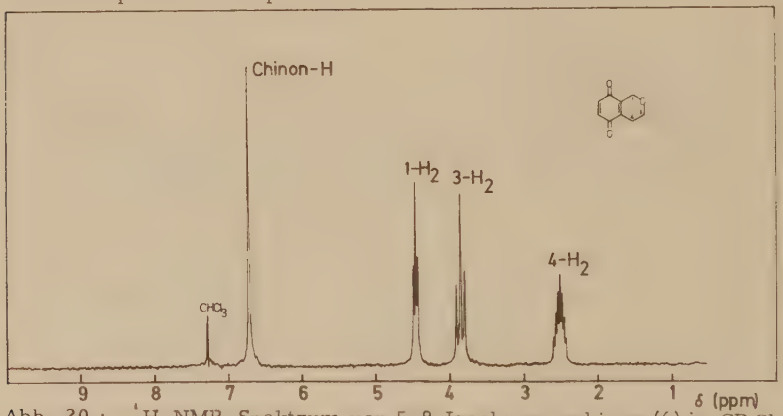


Abb. 20 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 5,8-Isochromanchinon (6) in $CDCl_3$

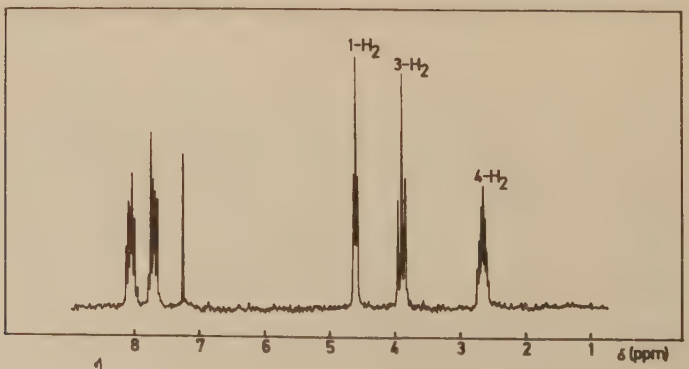


Abb. 21 : ^{1}H-NMR-Spektrum von Benzo[g]isochroman-5,10-chinon (7) in $CDCl_3$

NMR-Signale in $CDCl_3$ (100 MHz), δ-Werte

Verbindung	Dihydropyran-H C-4	C-3	C-1	1-CH_3	Chinon-H	Aromat-H
5,8 Isochroman-chinon (6) (Abb. 20)	2,50 (3,tt) J_t = 6 Hz $J_{1\text{-H},4\text{-H}}$ = 3Hz	3,85 (2,t) J = 6 Hz	4,45 (2,t) $J_{1\text{-H},4\text{-H}}$ = 3 Hz	–	6,72 (2,s)	–
6-Hydroxy-1-methyl 5,8-dioxo-5,8-dihydro-isochroman (82) (Abb. 23)	2,50(2,dt) J_t = 6 Hz $J_{1\text{-H},4\text{-H}}$ = 3 Hz	3,86 (2,mc) ABX_2	4,75 (1,tq) J_t = 6 Hz $J^q_{1\text{-H},4\text{-H}}$ = 3 Hz	1,45 (3,d) J = 6 Hz	6,01(1,s)	–
2-(6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-1-yl)essigsäure-äthylester (95)	2,49 (2,mc)	3,85 (2,mc)	–	1,56(3,s): 2,76, 3,38 (1-CH_2, J_{AB} = 15 Hz)	6,00(1,s)	–
2-(6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-1-yl)essigsäure (96) in d-Aceton	2,41(2,mc)	3,86(2,mc)	–	1,54 (3,s): 2,70, 3,27 (1-CH_2, J_{AB} = 15 Hz)	5,89(1,s)	–
Benzo[g]isochroman-5,10-chinon (7) Abb. 21	2,65 (2,tt) J_t = 6 Hz $J_{1\text{-H},4\text{-H}}$ = 3 Hz	3,90(2,t) J = 6 Hz	4,60(2,t) $J_{1\text{-H},4\text{-H}}$ = 3 Hz	–	–	7,71 (2,mc) 8,06 (2,mc) AA'BB'
1-Methyl-benzo[g]-isochroman-5,10-chinon (68) Abb. 22	2,65(d,dt) J_t = 6 Hz $J_{1\text{-H},4\text{-H}}$ = 3 H	3,90(2,mc) ABX_2	4,88(1,tq) J_t = 7 Hz $J^q_{1\text{-H},4\text{-H}}$ = 3 Hz	1,53(3,d) J= 7 Hz	–	7,70(2,mc) 8,06(2,mc) AA'BB'

Bei den substituierten Isochromanchinonen treten in den ^{1}H-NMR-Spektren einige Veränderungen gegenüber den Stammverbindungen auf:

a) Steht an C-1 eine Methylgruppe wie in 68 und 82, so sind die Protonen an C-4 durch die Homoallylkopplung mit nur einem Proton an C-1 gekoppelt : 4-H_2 erscheinen als Dublett eines Tripletts, während 1-H zum Triplett eines Quadrupletts führt (vgl. Tab. 3 und Abb. 22 und 23). Die paramagnetische Verschiebung wegen des anellierten Benzoringes ist auch bei den Signalen von 68 im Vergleich zu 82 zu beobachten.

Durch das asymmetrische C-1 sind die Protonen an C-3 nicht mehr äquivalent, sondern diastereotop. Sie zeigen, wie bei den Isochromanen mit den gleichen asymmetrischen C-1 81 und 92 das 10-Linien-ABX$_2$-Spektrum.

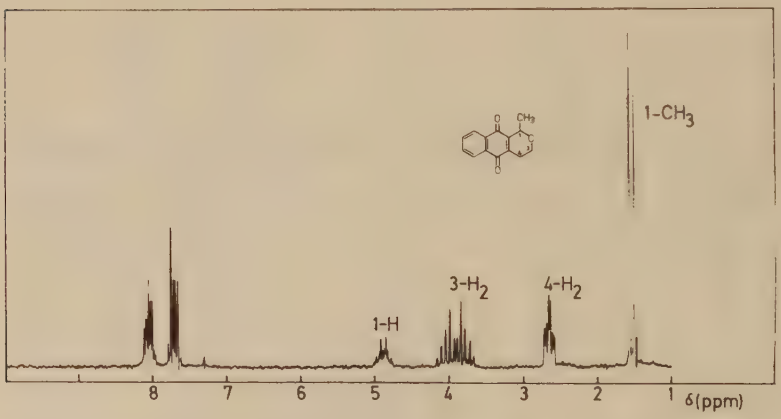


Abb. 22 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 1-Methyl-benzo[g]isochroman-5,10-chinon (68) in $CDCl_3$

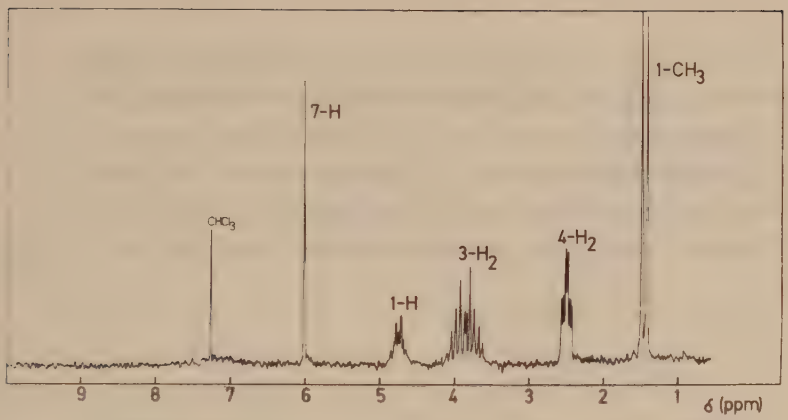


Abb. 23 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman (82) in $CDCl_3$

b) Steht an der Chinondoppelbindung von 6 eine OH-Gruppe wie in 82, 95, und 96, so wird das Chinon-H-Singulett im Vergleich zu 6 um $\Delta\delta = 0.71$ diamagnetisch verschoben (vgl. Tab. 3 und Abb. 23), was auf den abschirmenden Effekt der OH-Gruppe zurückzuführen ist.

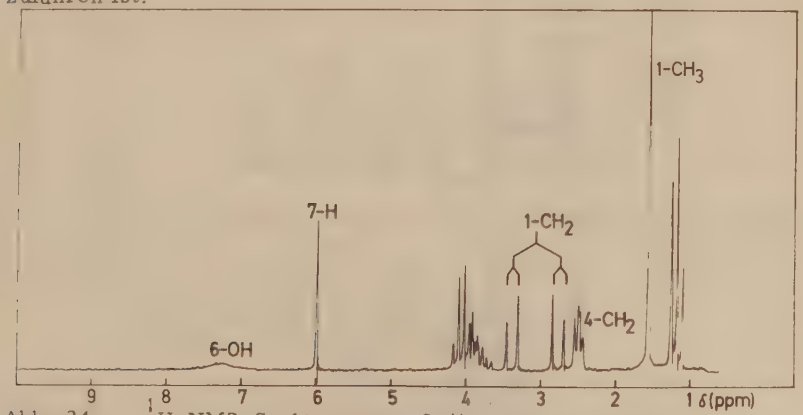


Abb. 24 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 2-(6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-1-yl)essigsäure-äthylester (95)

c) Steht an C-1 neben der Methylgruppe eine Essigsäure-Seitenkette wie in 95 und 96, so sind zusätzlich zu den Protonen an C-3 auch die Protonen an C-4 nicht äquivalent (diastereotop) : sie erscheinen als Multipletts. Die Methylgruppe an C-1 führt zu einem Singulett, während die Methylgruppe der Essigsäure-Seitenkette ein 2H-Signal vom AB-Typ zeigt (Abb. 24, Tab. 3).

2. Massenspektren

Die Massenspektren der Isochromanchinone zeigen die typischen Fragmente von p-Benzo-bzw. Naphthochinonen [77, 78].

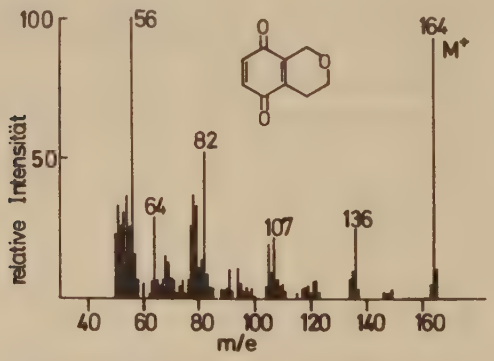
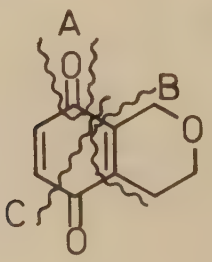


Abb. 25 : Massenspektrum von 5,8-Isochromanchinon (6)



Das Massenspektrum von 6 läßt sich anhand des obigen Fragmentierungsmusters [77] interpretieren. Durch aufeinanderfolgende CO-Abspaltungen entstehen aus M^+ (m/e 164) die Fragmente bei m/e 136 und 107 (Fragmentierung A). Durch Acetylenabspaltung (Fragmentierung B) und anschließende CO-Abspaltung (Fragmentierung C) entstehen die Fragmente bei m/e 82 und 54.

Im Massenspektrum von 7 sieht man neben dem Basispeak des Molekülions M^+(m/e 214) ähnliche Fragmente wie im Massenspektrum von Frenolicin (9) [79] (Abb. 26, Fragmentierungsschema für 7). Durch aufeinanderfolgende CO-Abspaltungen entstehen aus M^+ die Fragmente a und b.
Durch Dien-Zerfall [80, 81] entsteht aus b das Fragment c. Die Entstehung der Fragmente bei m/e 115 und 105 läßt sich durch Abspaltung von Keten bzw. Cyclobutadien [78] aus dem Fragment d deuten.

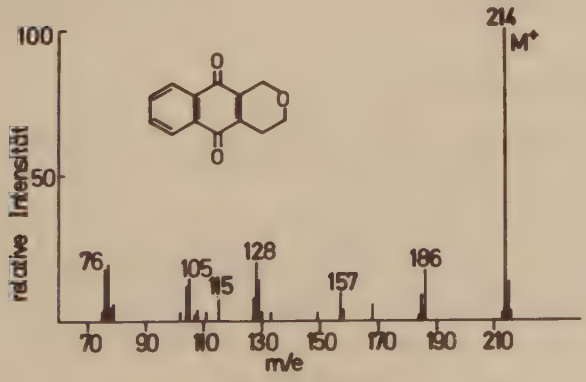
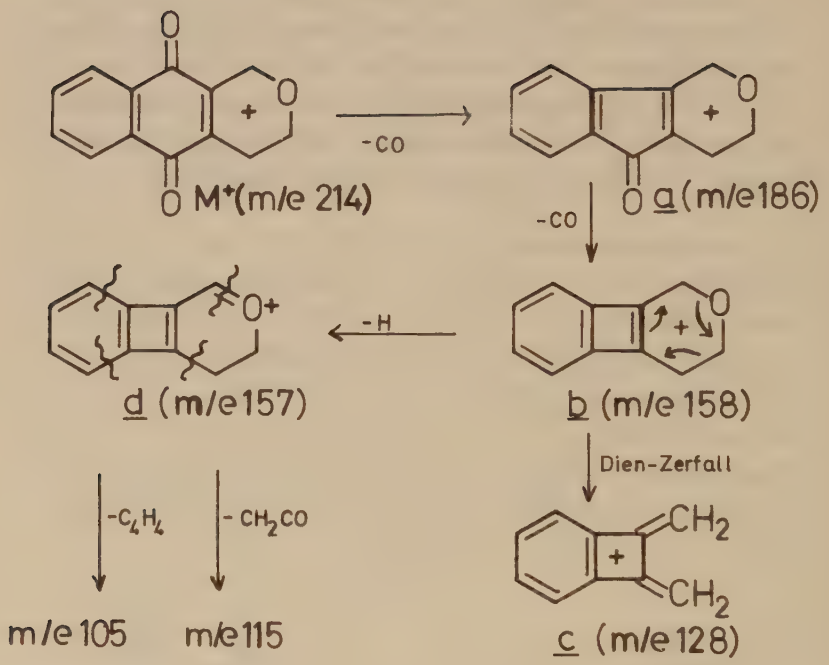


Abb. 26: Massenspektrum von Benzo[g]isochroman-5,10-chinon (7)



Fragmentierungsschema für 7

Bei den substituierten Chinonen treten in den Massenspektren ebenfalls einige Veränderungen auf :

A) Steht an C-1 eine Methylgruppe wie in 68 und 82 , so entsteht das zweithäufigste Fragment aus dem Molekülion durch Abspaltung eines Methylradikals (M−15) (vgl. Abb. 27 und 28). Das Massenspektrum von 68 (Abb. 27) zeigt sonst die gleichen Fragmente wie das Spektrum der Stammverbindung 7 .

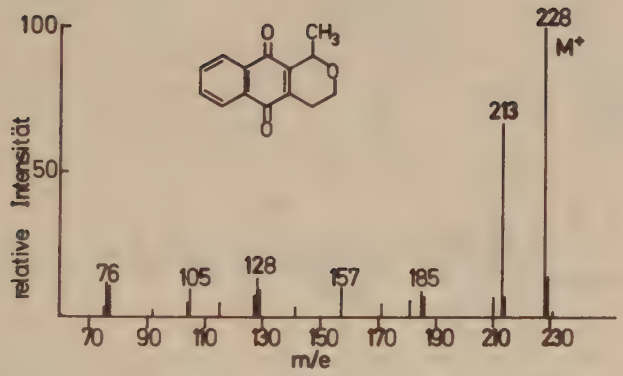


Abb. 27 : Massenspektrum von 1-Methyl-benzo[g]isochroman-5,10-chinon (68)

B) Steht an der Chinondoppelbindung eine OH-Gruppe wie in 82 und 95 treten zwei für Hydroxychinone typische Fragmente auf :

a) Aus dem Fragment b (vgl. Fragmentierungsschema 82) entsteht durch Wasserstoffverschiebung [77,82] das Fragment bei m/e 109 . Das entsprechende Fragment erscheint im Spektrum von 95 (Abb. 29) bei m/e 123.

b) Aus M^+ (vgl. Fragmentierungsschema 82) entsteht durch Abspaltung des Ions c das Fragment bei m/e 125. Diese Abspaltung ist typisch für Verbindungen, die das $-O-\overset{|}{C}=CH-\overset{|}{C}=O$ Strukturelement haben [77].

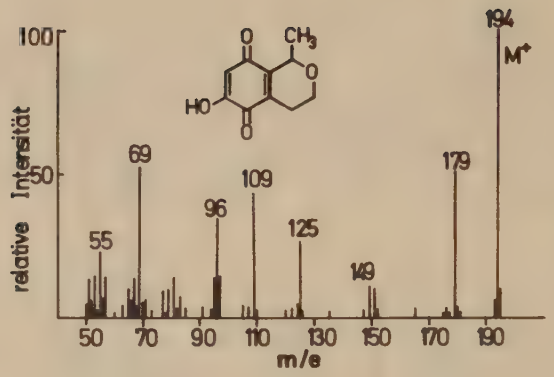
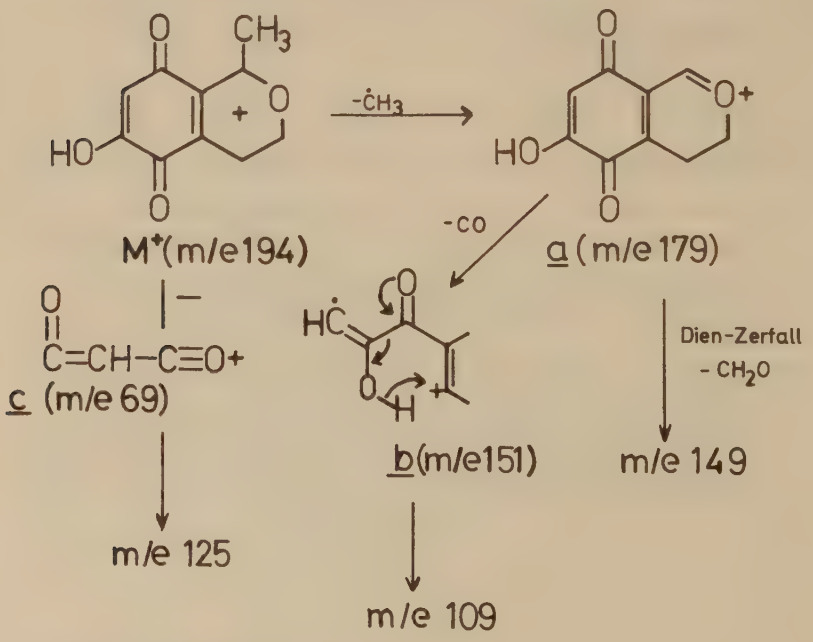


Abb. 28 : Massenspektrum von 6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman (82)



Fragmentierungsschema für 82

C) Steht an C-1 neben der Methylgruppe eine Essigsäure-Seitenkette wie in 95, dann ist das intensitätsstärkste Fragment nicht mehr das Molekülion (vgl. Abb. 29), sondern das Fragment, das durch Abspaltung der Essigsäure-Seitenkette (m/e 193, M - CH_2-$CO_2C_2H_5$) entsteht. Außerdem sind folgende Fragmente sichtbar: m/e 265 (M - CH_3) und m/e 235 (M - OC_2H_5).

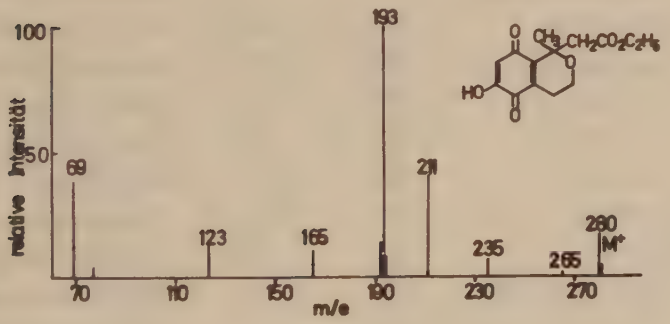
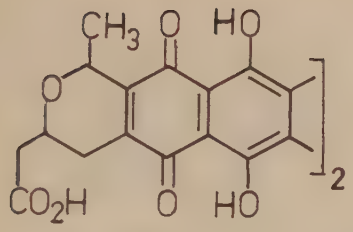


Abb. 29: Massenspektrum von 2-(6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-1-yl)essigsäure-äthylester (95).

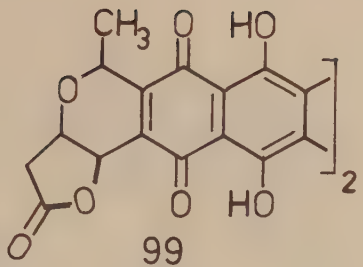
VII Naturstoffe mit Isochromanchinon-Teilstruktur

Die in der Natur vorkommenden Verbindungen mit Isochromanchinon-Teilstruktur sind in der folgenden Tabelle zusammenfefasst :

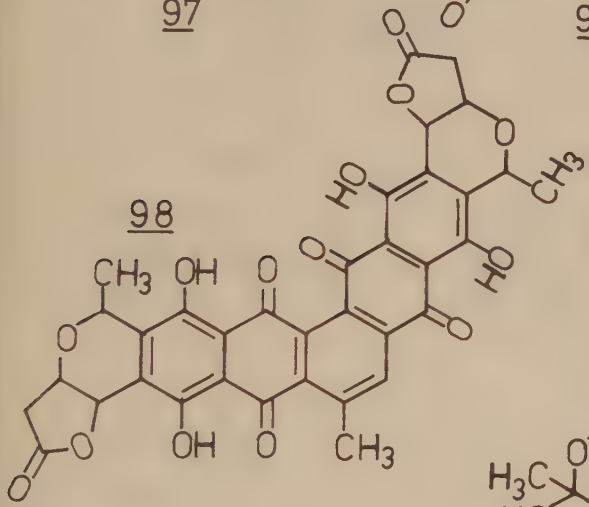
	Name	Formel	Literatur	Produkt
1)	ß-Naphthocyclinon	1	9	Mikroorganismen
2)	γ-Naphthocyclinon	2	9	Mikroorganismen
3)	Actinorhodin	97	80, 83	Mikroorganismen
4)	Phenocyclinon	98	84	Mikroorganismen
5)	γ-Actinorhodin	99	85	Mikroorganismen
6)	Granaticin	100	86	Mikroorganismen
7)	Fusarubin	101	87	Mikroorganismen
8)	Marticin	102	88	Mikroorganismen
9)	Kalafungin	103	89	Mikroorganismen
10)	Kalamycin-säure	104	90	Mikroorganismen
11)	Nanaomycin A	11	13	Mikroorganismen
12)	Nanaomycin C	105	91	Mikroorganismen
13)	Desoxyfrenolicin	10	11, 12	Mikroorganismen
14)	Griseusin A	106	92	Mikroorganismen
15)	Griseusin B	107	92	Mikroorganismen
16)	Protoaphin	108	93	Insekten
17)	Eleutherin	43	38, 94	Pflanzen
18)	ß-Naphthocyclinon-epoxid	3	10	Mikroorganismen
19	Frenolicin	9	11, 12	Mikroorganismen
20	Nanaomycin B	12	13	Mikroorganismen



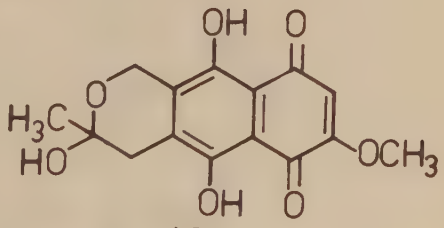
97



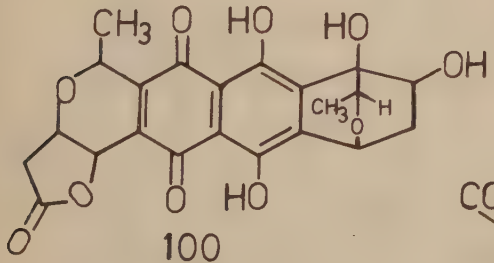
99



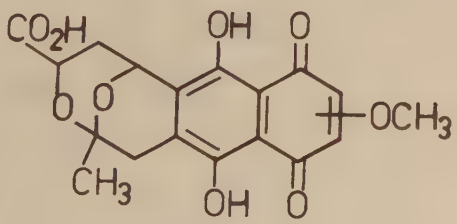
98



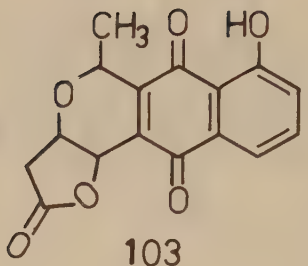
101



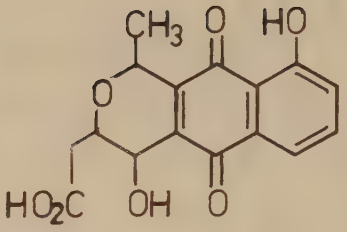
100



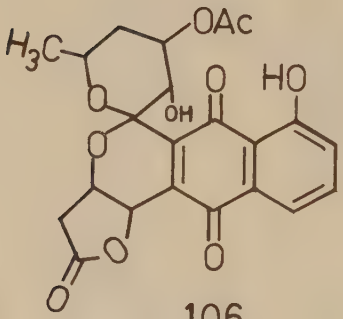
102



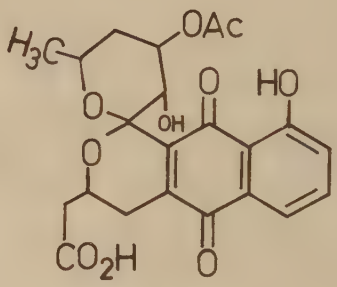
103



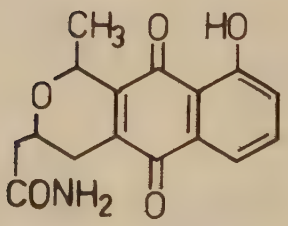
104



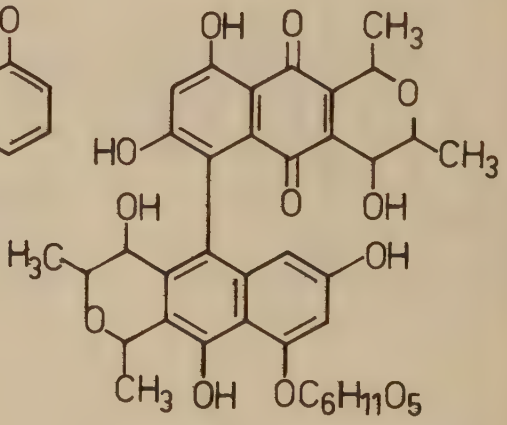
106



107



105

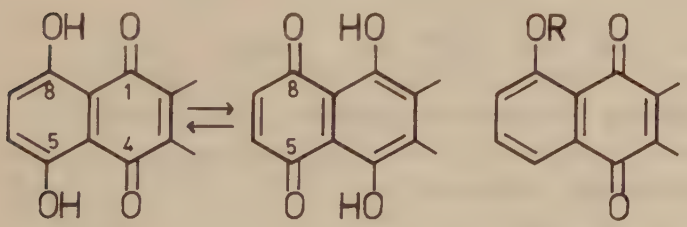


108

Die Verbindungen unterscheiden sich in ihrer Struktur z. T. erheblich und sollen deshalb unter vier Aspekten vergleichend betrachtet werden :

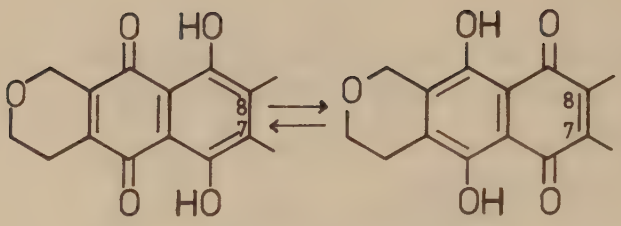
a) Chinon-Chromophor
b) Substituenten am Dihydropyranring
c) Monomere und dimere Verbindungen
d) Verbindungen, in denen die Isochromanchinon-Teilstruktur nur vorgebildet ist .

zu a Als Chromophor enthalten die Isochromanchinone 5,8-Dihydroxy-1,4-naphthochinon (109a/109b) , 8-Hydroxy- oder 8-Methoxy-1,4-naphthochinon (110a/110b) .



109a 109b 110 a: R=H b: R=CH_3

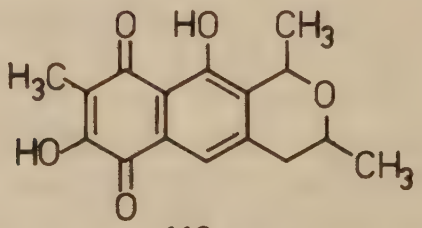
Den Chromophor 109a/109b enthalten die in der Tabelle unter 1) bis 8) genannten Verbindungen. Bei diesen Verbindungen ist eine Besonderheit zu berücksichtigen, wie die Lage des Tautomeriegleichgewichts 109a/109b von den Substituenten am Kern abhängt [77]. Für den anellierten Dihydropyranring bedeutet dies, daß er einmal dem Chinonring wie in 111a oder dem Hydrochinonring wie in 111b benachbart ist, was von den Substituenten in 7,8-Stellung abhängt.



111a 111b

In einigen Fällen läßt sich die Lage des Gleichgewichts eindeutig angeben ; so weiß man z. B. daß für Actinorhodin (97) und ß-Naphthocyclinon (1) 111a gilt, während für Fusarubine vom Typ 101 111b gilt. Zu vermuten ist, daß Verbindungen vom Typ 111b weniger aktiv als die vom Typ 111a sind.

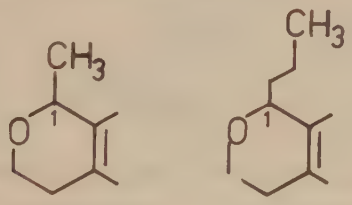
Den Chromophor 110a enthalten die Verbindungen 9) bis 16) in der Tabelle. Bei ihnen liegt das Chinonsystem fest und ist dem Dihydropyranring benachbart. Die umgekehrte Anordnung wurde bislang nur in Ventilagon (112)[95] und 8a, einem Abbauprodukt der Naphthocyclinone, realisiert.



112

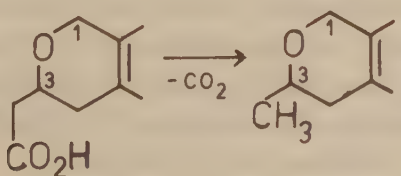
Einen 110b - Chromophor enthalten die Eleutherine (43). In jüngster Zeit sind aus Pflanzen weitere substituierte Eleutherine[96] isoliert worden.

zu b In allen natürlich vorkommenden Isochromanchinonen ist der Dihydropyranring substituiert, und zwar bevorzugt in 1- und 3-Stellung. Alle Verbindungen sind an C-1 methylsubstituiert wie in 113a , lediglich beim Frenolicin (9) trägt C-1 eine Propylgruppe wie in 113b . Dies erklärt sich aus der Tatsache, daß die Biosynthese der Verbindungen normalerweise mit Essigsäure beginnt. Bei 9 fängt sie ausnahmsweise mit Buttersäure an und führt zum Dihydropyranring 113b.



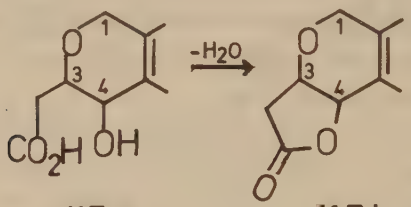
113a 113b

Die meisten antibiotisch wirksamen Isochromanchinone sind an C-3 wie in 114a carboxymethyl-substituiert. In diese Gruppe gehören neben ß-Naphthocyclinon (1) als größter Vertreter Frenolicin und Desoxyfrenolicin (9 und 10) , Nanaomycin A und B (11 und 12) und Griseusin B (107) . In den biologisch nicht aktiven Pflanzenfarbstoffen Eleutherinen (43) ist C-3 wie in 114b methylsubstituiert. Man nimmt an, daß 114b aus 114a durch Decarboxylierung entsteht.



114a 114b

Zusätzlich zu diesem Substituentenmuster findet man bei Kalamycin-säure (104) an C-4 eine OH-Gruppe wie in 115a, die bei antibiotisch aktiven Vertretern wie beim γ-Naphthocyclinon (2) und Kalafungin (103) mit dem Carboxymethylrest an C-3 einen γ-Lactonring vom Typ 115b bildet (vgl. auch 100 und 106).

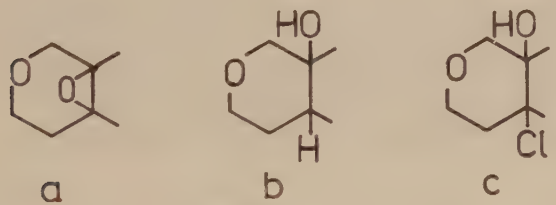


115a 115b

Eine besondere Dihydropyranring-Konstitution weisen die Spiroverbindungen Griseusine (106 und 107) auf, in denen C-1 durch einen weiteren Pyranring disubstituiert ist. In Marticin (102), einem anderen Vertreter mit ungewöhnlicher Dihydropyranring-Struktur, führen die Substituenten an C-1 und C-3 zur Bildung eines Ketalsystems. Das Säureamid vom Nanaomycin A, Nanaomycin C (105), ist der einzige Vertreter mit einer nativen Säureamidkette an C-3.

zu c Neben momomeren Isochromanchinonen existieren auch dimere, die aus zwei gleichen oder ähnlichen Molekülteilen aufgebaut sind. Gleiche Molekülhälften besitzen z. B. Actinorhodin (97) und γ-Actinorhodin (99). Die Naphthocyclinone (vgl. Kapitel I) sind im Prinzip auch dimer; jedoch sind ihre Molekülhälften nicht gleich, und die Verknüpfung ist ungewöhnlich. Die Insektenpigmente Protoaphine (108) gehören auch zu den Dimeren.

zu d Bei den Verbindungen 18) bis 20) in der Tabelle liegt kein fertiges Isochromanchinon vor : die Chinondoppelbindung trägt Substituenten. Realisiert sind Epoxidbildung 116a (Frenolicin und ß-Naphthocyclinon-epoxid) und Wasseranlagerung 116b (Nanaomycin B). Ob auch die Chlorhydrinbildung 116c dazu gehört oder ob es sich hier um Artefakte der Epoxide handelt, ist offen.



a b c

116

116a und 116b können leicht in die Chinone übergehen und sind damit potentielle Isochromanchinone .

VIII Biologische Aktivität von synthetischen und nativen Isochromanchinonen

Von den synthetischen Isochromanchinonen hemmen 5,8-Isochromanchinon (6), Benzo[g]isochroman-5,10-chinon (7) und 1-Methylbenzo[g]isochroman-5,10-chinon (68) das Wachstum von Bacillus subtilis im Plattendiffusionstest auf definiertem Nährboden (vgl. Abb. 30). Die untere Nachweisgrenze (MHK) für diese drei Isochromanchinone liegt bei 0.1 bis 0.05 mg/ml. Die Aktivität wird auf Komplett-Nährböden abgeschwächt. Die übrigen drei synthetischen Isochromanchinone sind unwirksam. Von den synthetischen Isochromanchinonen zeigt nur 5,8-Isochromanchinon (6) eine schwache biologische Aktivität gegen E. coli auf definiertem Nährboden.

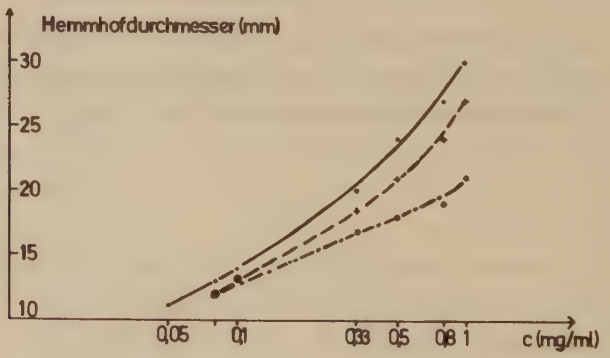


Abb. 30 : Plattendiffusionstest gegen Bacillus subtilis (Hemmhofdurchmesser gegen den Logarithmus der Konzentration aufgetragen)
——— (6), – – – (7), -·-·-·- (68)

Bevor ich die gefundene Aktivität mit der nativer Isochromanchinone vergleiche, soll auf die Aktivitätsunterschiede bei den Naphthocyclinonen und den strukturell verwandten Antibiotica eingegangen werden.

Struktur -Wirkung-Beziehung bei den Naphthocyclinonen

ß- und γ-Naphthocyclinon (1 und 2) haben die gleiche minimale Hemmkonzentration (1 µg/ml), wobei im oberen Konzentrationsbereich ß-Naphthocyclinon (1) wegen der größeren Polarität (freie Carboxylgruppe gegenüber γ-Lacton) ein besseres Diffusionsverhalten und damit eine größere Aktivität aufweist.

ß-Naphthocyclinon-epoxid (3), in dem das Isochromanchinon-Grundgerüst lediglich vorgebildet ist, hat eine höhere MHK als 1, während es wegen der größeren Polarität im oberen Konzentrationsbereich (ab 1 mg/ml) aktiver ist. α-Naphthocyclinon ist inaktiv ; ihm fehlt das Isochromanchinon-Grundgerüst, es ist auch kein potentielles Isochromanchinon (vgl. Kap. VII).

Durch gezielte Derivatisierung der nativen Verbindungen konnte B. Krone [10] zeigen, daß stark polare Naphthocyclinon-Derivate genauso wie stark lipophile unwirksam sind. So ist ß-Naphthocyclinon (1), das durch die Essigsäure-Seitenkette des Dihydropyranringes über eine polare Gruppe verfügt, hoch wirksam. Durch Verseifen der Acetoxygruppe am Bicyclus entsteht Desacetyl-ß-naphthocyclinon, daß etwa so aktiv ist wie 1. Zusätzliches Verseifen der nativen Estergruppe im Arylketon-Molekülteil führt zu einem Isochromanchinon mit drei stark polaren Gruppen, die Wirksamkeit schwächt sich ab. Wird durch die Reduktion der Ketogruppe des Arylketon-Molekülteils eine weitere vierte polare Gruppe eingeführt, verschwindet die Aktivität vollends.

Andererseits ist das lipophile 5'-Brom-ß-naphthocyclinon weniger aktiv als 1 . Wird gar die native Säuregruppe am Dihydropyranring verestert., geht die Aktivität verloren. Eine Ausnahme ist da γ-Naphthocyclinon (2), das im Gegensatz zu 1 keine freie Carboxylgruppe besitzt, statt dessen einen vergleichsweise lipophilen γ-Lactonring. Dennoch ist die MHK wie bei 1, lediglich bei hohen Konzentrationen ist 1 aktiver als 2 . Erwartungsgemäß führt bei 2 das Verseifen der nativen Acetoxygruppe am Bicyclus zu einer Aktivitätssteigerung im oberen Konzentrationsbereich. Desacetyl-ß-naphthocyclinon (s.o.) ist Dihydro-ß-naphthocyclinon gegenüberzustellen, daß durch die Reduktion der Ketogruppe des Arylketon-Molekülteils mit Natriumborhydrid entsteht und wie das Desacetyl-Derivat am Bicyclus eine OH-Gruppe trägt. Das Dihydro-Derivat ist etwa um den Faktor 3 aktiver als das Desacetyl-Derivat und damit das aktivste Naphthocyclinon-Derivat überhaupt. Dieser starke Aktivitätsanstieg läßt sich durch bessere Diffusionseigenschaften aufgrund höherer Polarität gegenüber 1 erkären. Bei Zugrundelegung dieser Erklärung müßte Desacetyl-ß-naphthocyclinon, das vergleichbar polar ist, ähnlich starke Aktivität besitzen, was nicht der Fall ist. Offensichtlich ist außer der Anzahl der polaren Gruppen auch deren Stellung im Molekül, d.h. ihre Entfernung zum Isochromanchinon-Stammgerüst für die Aktivität entscheidend.

Allgemein läßt sich die schwache Aktivität der lipophilen Derivate durch ihre schlechten Diffusionseigenschaften erklären, während bei Verbindungen mit mehr als drei polaren Gruppen trotz des Isochromanchinon-Grundgerüstes für den Aktivitätsverlust andere Ursachen eine Rolle spielen müssen. Wie B. Krone [10] zeigen konnte, besitzen Verbindungen mit ein oder zwei (im Ausnahmefall drei) polaren Gruppen in der Nähe des Chromophors die beste

biologische Aktivität, wobei die Carboxylgruppe eine entscheidende Rolle spielt. Außerdem konnte er zeigen, daß der Bicyclus der Naphthocyclinone primär keine Bedeutung für die Aktivität hat.

Biologische Aktivität anderer Isochromanchinon-Antibiotica

Desoxyfrenolicin (10) hat im Vergleich zu Frenolicin (9) eine wesentlich höhere Wirksamkeit [11,12]. Dieser Befund läßt sich wie beim ß-Naphthocyclinon-epoxid (3) dadurch erklären, daß Frenolicin wie 3 nur ein potentielles Isochromanchinon ist.

Die antibiotische Wirksamkeit der Binaphthazarin-Farbstoffe Actinorhodin (97/99) und Phenocyclinon (98) ist wesentlich geringer als die der Naphthocyclinone, was auf ihre schlechten Diffusionseigenschaften zurückzuführen ist, da sie schwer löslich sind [85].

Kalafungin (102) und Granaticin (100) sind als gute Antibiotica beschrieben worden, wobei Granaticin (100) die gleiche Wirksamkeit wie die aktiven Naphthocyclinone zeigt [9].

Zusammenhänge zwischen Struktur und Wirkung lassen sich auch bei den Nanaomycinen [14] erkennen : Die biologische Wirksamkeit der Nanaomycine A und B (11 und 12) ist im Plattendiffusionstest vom pH-Wert des Agarmediums abhängig. Während die Wirksamkeit von Nanaomycin A (11) mit steigendem pH-Wert geringfügig abnimmt, nimmt die von Nanaomycin B (12) zu. Im neutralen Medium haben 11 und 12 schließlich vergleichbare Aktivität. Diese Befunde lassen vermuten, daß die biologische Aktivität von 12, das ein potentielles Isochromanchinon ist, auf seine Umwandlung zu dem echten Isochromanchinon 11 am Wirkungsort zurückzuführen ist. Die Aktivität von Nanaomycin C (104) ist durch die Säureamidgruppe gegenüber Nanaomycin A (11) abgeschwächt.

Durch gezielte Derivatisierung läßt sich die Aktivität der Nanaomycine manipulieren [91]: So verschwindet die Wirksamkeit von Nanaomycin A (11), wenn die phenolische OH-Gruppe veräthert wird, während die Acetylierung die biologische Aktivität nicht beeinflußt. Im Gegensatz zur Desacetylierung ist die Demethylierung der OH-Gruppe unter physiologischen Bedingungen unwahrscheinlich, was die Unterschiede in der Wirksamkeit erklären könnte. Die Veresterung der nativen Carboxylgruppe am Dihydropyranring führt wie bei ß-Naphthocyclinon zu einer erheblichen Verminderung der Aktivität.

Von den übrigen nativen Isochromanchinonen zeigt Fusarubin (101) [98] eine biologische Wirksamkeit, während für Eleutherin (43) keine Aktivität gegen Bakterien beschrieben ist [97], was aufgrund des vergleichsweise lipophilen Chromophors und Dihydropyranringes nicht überrascht.

Allgemein läßt sich erkennen, daß für das Auftreten der biologischen Wirksamkeit eine gewisse Polarität der Verbindungen notwendig ist.

Synthetische Isochromanchinone im Vergleich mit nativen Antibiotica

Da die nativen Antibiotica der Naphthocyclinon-Reihe die gleiche Wirksamkeit wie Granaticin (100) zeigen, wurden die Synthetica mit 100 verglichen. Dabei wurden folgende Bakterienstämme benutzt, um ein eventuell übereinstimmendes Wirkungsspektrum festzustellen [x]:

---

[x] Dieser Test wurde freundlicherweise von Prof. Dr. H. Zähner (Tübingen) durchgeführt.

1) Bacillus subtilis (Komplex- und definierter Nährboden)
2) E. coli (Komplex- und definierter Nährboden)
3) Bacillus brevis (komplexes Medium)
4) Streptomyces viridochromogenes
5) Clostridium pasteurianum
6) Botrytis cinerea

Im Plattendiffusionstest wurden folgende Ergebnisse erzielt :

a) 5,8-Isochromanchinon (6) besitzt das gleiche Wirkungsspektrum wie Granaticin (100), hat jedoch nur ca. 3-10% der Aktivität von 100. Gegen E. coli (def. Medium) ist es aktiver als Granaticin (100). Es zeigt insgesamt ein anderes Diffusionsverhalten, die Gerade (Hemmhofdurchmesser gegen den Logarithmus der Konzentration aufgetragen) verläuft steiler als bei 100.

b) Benzo[g]isochroman-5,10-chinon (7) besitzt das gleiche Wirkungsspektrum wie Granaticin (100), die Aktivität ist etwas kleiner als die von 6. Gegen B. brevis ist die Wirkung ähnlich der von 100, d.h. wesentlich besser als die von 6 .

c) 1-Methyl-benzo[g]isochroman-5,10-chinon (68) besitzt auch das gleiche Wirkungsspektrum wie 100, die Wirkungshöhe ist jedoch nur noch ca. 1% der von 100 .

Im direkten Vergleich zeigen die aktiven Synthetica im Plattendiffusionstest gegen B. subtilis (def. Medium) gegenüber ß- und γ-Naphthocyclinon (1 und 2) und Nanaomycin A (11) eine stärkere Steigung der Geraden. Die Synthetica haben im oberen Konzentrationsbereich (1 – 0,1 mg/ml) eine mit 1, 2 und 11 vergleichbare Aktivität, während im unteren Konzentrationsbereich (unter 0,1 mg/ml) ihre Wirksamkeit rasch nachläßt (MHK ca. 0,05 mg/ml). Nanaomycin A (11) liegt mit seiner MHK zwischen

den Synthetica und den Naphthocyclinonen.

Die Aktivitätsabstufung unter den aktiven Synthetica selbst (68 < 7 < 6, vgl. Abb. 30) wird durch die in der gleichen Reihenfolge zunehmende Polarität plausibel.

Das Fehlen von biologischer Wirksamkeit bei 6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman (82) ist auf das durch die OH-Gruppe an der Chinondoppelbindung stark veränderte Redoxpotential zurückzuführen. Keines der nativen Antibiotica verfügt über eine OH-Gruppe an einer Chinondoppelbindung. Hinzu kommt, daß die Polarität einer OH-Gruppe am Chinon-Chromophor für die Entfaltung der biologischen Wirksamkeit am kleinsten Isochromanchinon vermutlich zu stark ist. Das Fehlen von biologischer Aktivität bei 2-(6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-1-yl)essigsäure (96), das wie die meisten nativen Antibiotica eine Essigsäure-Seitenkette am Dihydropyranring besitzt, überrascht aufgrund der obengenannten Gründe nicht; 96 hat wie 82 eine OH-Gruppe an der freien Chinondoppelbindung.

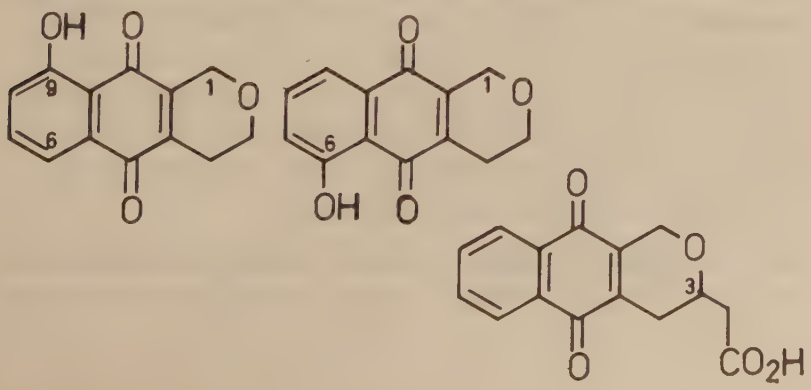
Das Auftreten von biologischer Aktivität bei den synthetischen Isochromanchinonen 6, 7 und 68, übereinstimmendes Wirkungsspektrum mit Granaticin (100) und ähnlich gelagerte Aktivitätsabnahme infolge abnehmender Polarität wie bei den Naphthocyclinonen und Nanaomycinen erhärten die Hypothese, daß die biologische Aktivität von den Naphthocyclinonen und mit ihnen strukturell verwandter Antibiotica an das Grundgerüst 5,8-Isochromanchinon (6) gebunden ist.

IX Ausblick

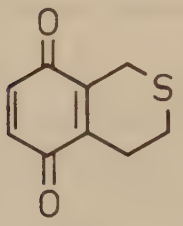
Die Untersuchungen darüber, ob die Synthetica den gleichen Wirkungsmechanismus wie die Verbindungen biologischen Ursprungs haben, dauern noch an [99]. Bei dieser Prüfung müßte dann auch erkennbar sein, ob die betrachteten Unterschiede in der Aktivität Eindringungsunterschiede sind oder nicht.

Ein übereinstimmender Wirkungsmechanismus bei nativen und synthetischen Isochromanchinonen würde die Zusammenfassung der nativen Verbindungen unter dem Namen "Isochromanchinon-Antibiotica" grundsätzlich rechtfertigen, da 5,8-Isochromanchinon (6) das kleinste noch aktive Gerüst in dieser Reihe wäre.

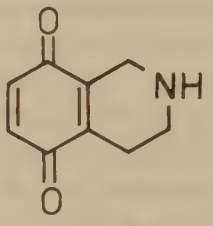
Die Synthese von Isochromanchinonen mit polaren Gruppen am Dihydropyranring, insbesondere der Essigsäure-Seitenkette an C-3 einerseits, und polaren Gruppen am Chromophor andererseits, steht noch aus. Weitere synthetische Verbindungen würden wertvolle Hinweise über das "aktive Zentrum" und die Co-Faktoren bei den Isochromanchinonen-Antibiotica geben. In diesem Zusammenhang sind auch synthetische potentielle Isochromanchinone von Interesse. Nach dem oben Gesagten müßten zunächst die folgenden Verbindungen synthetisiert und verglichen werden.



Im weiteren Verlauf der synthetischen Arbeiten wäre es interessant, ob Chinone mit anderen Heteroatomen z. B. 5,8-Isothiochromanchinon(117) oder Tetrahydroisochinolin-5,8-chinon(118) auch antibiotische Aktivität entfalten.



117



118

X Zusammenfassung der Ergebnisse

1) Zur Bestätigung der für eine Gruppe von Antibiotica aufgestellten Isochromanchinon-Hypothese wurden die beiden Stammverbindungen 5,8-Isochromanchinon (6) und Benzo[g]isochroman-5,10-chinon (7) erstmals synthetisiert. Die Synthese von 6 führte von 7-Benzyloxy-indan-1-on (58) über 2-(3-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-phenyl)-essigsäure (45) zum Isochroman 63 (Homophthalylalkohol-Weg), das nach Abspaltung der Schutzgruppen zu 6 oxidiert wurde. Die Synthese von 7 ging von 2-(1,4-Dibenzyloxy-2-naphthyl)äthan-1-ol (70) aus, das nach der Carbonyl-Ringschlußmethode mit Chlormethylmethyläther das Isochroman 76 lieferte, das sich nach Abspaltung der Schutzgruppen zu 7 oxidieren ließ.

2) Zur weiteren Abklärung der Struktur-Wirkung-Beziehung konnten auf ähnlichen Wegen 1-Methyl-benzo[g]isochroman-5,10-chinon (68),

6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman (82) und 2-(6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-1-yl)-essigsäure (96) als einfach substituierte Isochromanchinone hergestellt werden. Alle neuen Verbindungen sind durch Analysenzahlen und spektroskopische Daten charakterisiert.

3) Die ^{1}H-NMR-Spektren sowie die Massenspektren der neuen Isochromanchinone werden vergleichend diskutiert.

4) Die biologische Aktivität der neuen Isochromanchinone wurde im Plattendiffusionstest bestimmt : 6, 7 und 68 haben das gleiche Wirkungsspektrum wie die nativen Antibiotica Granaticin (100) und die Naphthocyclinone und wirken vorwiegend gegen gram-positive Bakterien. Die biologische Aktivität der Synthetica ist gegen B. subtilis im oberen Konzentrationsbereich (über 0.1 mg/ml) mit denen der nativen Antibiotica vergleichbar, während im unteren Konzentrationsbereich (unter 0.1 mg/ml) ihre Wirksamkeit rasch absinkt (MHK ca. 0.05 mg/ml). Damit ist 5,8-Isochromanchinon (6) als kleinste biologisch aktive Einheit für die Gruppe der "Isochromanchinon-Antibiotica" erkannt.

5) Die in der Natur vorkommenden Isochromanchinone werden hinsichtlich ihrer Struktur zusammenfassend erörtert. Auftretende Abstufungen in der biologischen Aktivität werden diskutiert.

Experimenteller Teil

I. Allgemeines

Alle Schmelzpunkte wurden im Berl-Block in offener Kapillare bestimmt und sind nicht korrigiert.

Spektren

Die abgebildeten oder erwähnten Spektren wurden mit folgenden Geräten gemessen :

Elektronenspektren : Zeiss DMR 21

IR-Spektren (KBr-Presslinge): Perkin-Elmer 157 G

^{1}H-NMR-Spektren : Varian HA 100, Tetramethylsilan als innerer Standard, chemische Verschiebungen in δ-Werten (ppm) ;

Abkürzungen : s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multiplett, mc = zentriertes Multiplett, dd = Dublett von Dublett, dt = Dublett von Triplett, dq = Dublett von Quadruplett.

Massenspektren : Atlas CH 4 (direkter Einlaß, TO4-Ionenquelle, 70 eV)

Dünnschichtchromatographie (DC) : DC Mikrokarten SIF_{254} (Riedel-de Haen) oder DC Alufolien Kieselgel 60 F 254 (Merck) . Farblose Substanzen wurden durch den beigemengten Fluoreszenzindikator im UV-Licht (254 nm) als Schatten sichtbar gemacht.

Oxalsäure-Kieselgel : Besprühen von DC Alufolien Kieselgel 60 F 254 (Merck) mit 0.5 N Oxalsäure und Trocknen an der Luft.

Säulenchromatographie : Kieselgel 60 unter 0.063 (Merck), Kieselgel unter 0.08 (Macherey-Nagel), Kieselgel unter 0.07 mit Oxalsäure imprägniert (Macherey-Nagel), Polyamid SC 6-AC unter 0.16 (Macherey-Nagel).

Ätherische Diazomethan-Lösung :

50 g N-Toluolsulfonyl-N-methylnitrosamid (Merck) werden in 480 ml absol. Äther unter Eiskühlung mit einer Lösung von 24 g Kaliumhydroxid in 80 ml Glykolmonomethyläther versetzt. Durch Umschwenken und vorsichtiges Erwärmen wird die Reaktion in Gang gebracht und das Diazomethan schließlich bei 40°C zusammen mit dem Äther in eine eisgekühlte Vorlage destilliert. Man erhält so 350 ml einer etwa 0.4 molaren ätherischen Diazomethan-Lösung.

II. Beschreibung der Versuche

A Synthese von 5,8-Isochromanchinon (6)

1. 7-Benzyloxy-indan-1-on (58)

Eine Mischung aus 26 g 7-Hydroxyindan-1-on (57), 14 g Kaliumhydroxyid, 10 g Kaliumjodid, 20 ml Benzylchlorid und 300 ml Äthanol wurde 24 h in einem 2-Liter-Kolben unter starkem Rühren gekocht. Das beim Erkalten ausgefallene Kristallisat wurde scharf abgepreßt und mit reichlich Chloroform gewaschen. Die Mutterlauge und das Filtrat wurden vereinigt, zur Hälfte eingedampft und dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt, um nicht umgesetztes 57 zu entfernen. Der dunkelrote ölige Verdampfungsrückstand zeigte im Dünnschichtchromatogramm (Chloroform) ein Hauptprodukt, dessen R_F-Wert kleiner als der des Ausgangsproduktes 57 war, während sich vom Start eine rote Zone ablöste. Die säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (Säule: 40 x 8 cm) aus Chloroform lieferte neben einer braunen Kopfzone eine Hauptzone, deren Inhaltsstoff nach Verdampfen des Laufmittels ein rötliches Öl bildete. Das beim Kühlen erstarrte Öl lieferte nach Umkristallisieren in Methanol 7-Benzyloxyindanon (58) als amorphes farbloses Pulver vom Schmp. 50°C. Ausb. 21 g (67%).

$C_{16}H_{14}O_2$ (238.28)	Ber.	C	80.64	H	5.92
	Gef.[x]	C	80.73	H	6.03

x) 5 h i. Hochvak. getrocknet.

IR: 1710 (CO), 1600 cm^{-1} (Aromat).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, Abb. 1): δ = 2.57 ppm (mc, 3-H_2); 2.97 (mc, 2-H_2); 5.18 (s, Benzyloxy-CH_2); 6.70 (d, J = 8 Hz, 6-H); 6.91 (d, J = 8 Hz, 4-H); 7.2-7.54 (m, 6 Aromat-H).

2. 7-Benzyloxy-2-isonitroso-indan-1-on (59)

Eine Mischung von 14 g 58 und 23 ml Isoamylnitrit (Merck) in 80 ml Methanol wurde auf 50°C erhitzt, tropfenweise mit 10 ml konz. Salzsäure versetzt und 1 h bei 50°C gerührt. Aus der klaren Lösung kristallisierte ein hellgelber Niederschlag, der nach Abkühlen abfiltriert und mit kaltem Methanol gewaschen wurde. Das so erhaltene 59 war im Dünnschichtchromatogramm (Chloroform/20% Aceton) einheitlich, es löste sich schwer in Chloroform. Amorphes Pulver vom Schmp. 179°C Ausb. 6 g, (36%).

$C_{16}H_{13}NO_3$ (267,28)	Ber.	C	71.89	H	4.90	N	5.24
	Gef. x)	C	72.01	H	4.90	N	5.28

x) 5 h i. Hochvak. getrocknet.

IR: 3380 (OH); 1720 (CO); 1655 (>C=N-); 1610, 1600 cm^{-1} (Aromat)

^{1}H-NMR (CDCl$_3$/d-Aceton): δ = 3.77 ppm (s, 3-H$_2$); 5.29 (s, Benzyloxy-CH$_2$); 6.96 (d, J = 8 Hz, 6-H); 7.07 (d, J = 8 Hz, 4-H); 7.25-7.64 (m, 6 Aromat-H; 7.70 (s, OH).

3. 2-(3-Benzyloxy-2-carboxy-phenyl)essigsäure (45)

Eine Lösung von 5.5 g 59 in 100 ml Dioxan und 60 ml 10 proz. Natronlauge wurde bei 40-45°C unter Rühren mit 7.0 g p-Toluolsufonylchlorid versetzt und 30 min bei dieser Temperatur gehalten. Nach Zugabe von weiteren 60 ml 10 proz. Natronlauge wurde 4.5 h unter Rückfluß gekocht. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde mit konz. Salzsäure angesäuert. Über Nacht fiel ein weißer Niederschlag aus, der nach Umkristallisieren aus Äther 45 in farblosen Nadeln vom Schmp. 149°C lieferte.

Ausb. 5.6 g (93%)

$C_{16}H_{14}O_5$ (286.28) Ber. C 67.12 H 4.92
Gef. x) C 66.87 H 5.08

x) 5 h i. Hochvak. getrocknet.

IR: 1718-1700 breit (CO); 1605, 1590 cm^{-1} (Aromat)

^{1}H-NMR (d-Aceton, Abb. 2): δ = 3.75 ppm (s, 1-CH_2); 5.11 (s, Benzyloxy-CH_2); 6.93 (d, J = 6 Hz, 6-H); 7.01 (d, J = 6 Hz, 4-H); 7.2-7.5 (m, 6 Aromat-H)

4. 2-(3-Benzyloxy-2-methoxycarbonyl-phenyl)essigsäure-methylester (61)

5.1 g 45 wurden mit 150 ml ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Im Dünnschichtchromatogramm (Chloroform) zeigte sich ein neues, schneller als 45 wanderndes Produkt. Der schmutzigweiße Verdampfungsrückstand der Reaktionslösung ergab nach Umkristallisieren aus Äther 5.3 g (94%) 61 in langen farblosen Nadeln vom Schmp. 68°C.

$C_{18}H_{18}O_5$ (314.33) Ber. C 68.77 H 5.77
Gef. x) C 68.60 H 5.66

x) 5 h i. Hochvak. getrocknet.

IR.: 1730 breit (CO); 1610, 1594 cm^{-1} (Aromat).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.58 ppm (s, Essigsäure-OCH_3); 3.62 (s, 1-CH_2); 3.79 (s, 2-CO_2CH_3); 5.0 (s, Benzyloxy-CH_2); 6.82 (d, verbreitert, 4-H und 6-H überlagert); 7.20-7.35 (m, 6 Aromat-H)

5. 2-(3-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-phenyl)äthan-1-ol (62)

Eine Lösung von 4.8 g 61 in 150 ml absol. Äther ließ man in eine Suspension von 2.0 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml absol.

Äther zutropfen. Die Reaktionslösung wurde 2 h unter Rückfluß gekocht und nach Abkühlen so lange mit Eiswasser versetzt, bis sich kein Wasserstoff mehr bildete. Das ausgefallene Aluminiumhydroxid wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Der Verdampfungsrückstand des Äther-Filtrates lieferte nach Umkristallisieren aus Cyclohexan 3.7 g (93%) 62 in weißen Kristallen vom Schmp. 74°C.

$C_{16}H_{18}O_3$ (258.31)	Ber.	C	74.39	H	7.02
	Gef.x)	C	74.87	H	6.82

x) 5 h i. Hochvak. getrocknet

IR.: 3250 (OH); 1600, 1590 cm^{-1} (Aromat)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, Abb. 3): δ = 3.67 ppm (t, J = 6 Hz, CH_2 an Äthanol-OH); 2.79 (t, J = 6 Hz, 1-CH_2); 3.91 (s verbreitert, 2 OH); 4.68 (s, 2-CH_2); 4.98 (s, Benzyloxy-CH_2); 6.74 (d, J = 8 Hz, 4-H, 6-H); 7.13-7.30 (m, 6 Aromat-H).

6. 8-Benzyloxy-isochroman (63)

Eine Mischung von 2.0 g 62 und 3 g Kaliumhydrogensulfat wurde in einem 50 ml-Spitzkolben 10-12 min bei 140°C gehalten, wobei sich das Gemisch braun färbte (Wassertropfen am Kolbenrand). Das braune Reaktionsgemisch wurde in 150 ml Chloroform suspendiert und das Kaliumhydrogensulfat abfiltriert. Der hellbraune Verdampfungsrückstand des Chloroform-Filtrates zeigte im Dünnschichtchromatogramm (Chloroform) neben einer Hauptzone eine wesentlich langsamer laufende Nebenzone, während 62 nicht mehr nachzuweisen war. Bei der chromatographischen Trennung (Säule: 30x5 cm) an Kieselgel aus Chloroform/1% Methanol bildeten sich zwei Zonen (von unten gezählt): 1) 1.47 g (79%) öliges, farbloses 63.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, Abb. 4) : δ = 2.81 ppm (t, J = 6 Hz, 4-H_2) ; 3.91 (t, J = 6 Hz, 3-H_2); 4.82 (s, 1-CH_2); 5.03 (s, Benzyloxy-CH_2) ; 6.72 (d, verbreitert, 5-H und 7-H); 7.12 (t, J = 8 Hz, 6-H); 7.37 (s verbreitert, 5 Aromat-H)

2) 100 mg (8%) 8-Hydroxy-isochroman (18) , durch dünnschicht-chromatographischen Vergleich identifiziert.

7. 8-Hydroxy-isochroman (18)

Eine Suspension von 1.4 g 63 und 400 mg Pd/A-kohle (10% Pd) in 150 ml Methanol wurde so lange in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis die Gasaufnahme beendet war. Die filtrierte Lösung lieferte einen öligen Verdampfungsrückstand, dessen Dünnschicht-chromatogramm (Chloroform/ 1% Methanol) eine langsam wandernde Hauptzone aufwies, deren R_F-Wert mit dem von Zone 2 des Ring-schlußgemisches (s. o.) identisch war. 63 war nicht mehr nachzu-weisen. Die chromatographische Reinigung des Verdampfungsrück-standes (Säule : 20 x 3 cm, Chloroform/3% Methanol) lieferte 890 mg 18 in farblosen Nadeln vom Schmp. 109°C.
Ausbeute : 97%

IR.: 3195 (OH), 1596 cm^{-1} (Aromat) .

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, Abb. 5) : δ = 2.80ppm (t, J = 6 Hz, 4-H_2); 3.94 , (t, J = 6 Hz, 3-H_2); 4.82 (s, 1-H_2); 6.51 (d, J = 8 Hz, 5-H) ; 6.64 (d, J = 8Hz, 7-H) ; 6.60 (s, 8-OH) ; 6.98 (t, J = 8 Hz, 6-H)

8. 5,8-Isochromanchinon (6) x)

Man löste 1.0 g 8-Hydroxy-isochroman (18) in 50 ml Äthanol und gab unter Rühren 7.0 g Fremy-Salz [18] im Phosphatpuffer (pH =6, 150 ml) hinzu. Die Lösung färbte sich dunkelrot. Nach 1 h wurde viermal mit je 100ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroform-Extrakte wurden fünfmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft. Der dunkelgelbe ölige Verdampfungsrückstand lieferte nach säulenchromatographischer (Benzol) Reinigung an 20 g Polyamid 664 mg (59%) dünnschichtchromatographisch (Chloroform) einheitliches 6 (gelbe Kristalle). Die nach Umfällen aus Methanol erhaltenen orangefarbenen Blättchen schmolzen im Bereich 70-76°C.

$C_9H_8O_3$ (164.16) Ber. C 65.85 H 4.90
Gef. x) C 65.76 H 4.84

x) 5 h i.Hochvak. getrocknet

IR (CO), Abb. 6 : 1735 (Vorbande), 1695 (sh), 1682 (sh), 1665, 1646 (sh); 1610 (C=C) cm^{-1}.

UV (Chloroform) : λ_{max} 333 (ε = 800), 257 (sh), 250 nm (17000).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, Abb. 20) : δ = 2.50 ppm (mc, J = 6 Hz + $J_{1\text{-H}/4\text{-H}}$ = 3 Hz, 4-H_2); 3.85 (t, J = 6 Hz, 3-H_2); 4.45 (t, $J_{1\text{-H}/4\text{-H}}$ = 3 Hz, 1-H_2); 6.72 (s, 2 Chinon-H an C-6.7)

MS : s. Abb. 25

---

x) Der Name heißt nach IUPAC-Regeln : 3,4-Dihydro-1 H -2-benzopyran-5,8-dion

B Synthese von Benzo[g]isochroman-5,10-chinon (7)

1. 2-Naphthylessigsäure-methylester (72)

50 g 2-Naphthylessigsäure (71) (Fluka) wurden mit äther. Diazomethan-Lösung versetzt, bis dünnschichtchromatographisch (Chloroform) kein 71 mehr nachzuweisen war. Es entstand ein schnellaufendes, einheitliches Produkt. Der Verdampfungsrückstand der äther. Reaktionslösung lieferte 51 g kristallines 72, das ohne weitere Reinigung verarbeitet wurde.

2. 2-(1,4-Naphthochinon-2-yl)essigsäure-methylester (73)

In einem 1-Liter-Dreihalskolben wurden zu einer Mischung von 51 g 72 (0.26 mol) in 450 ml 90 proz. Essigsäure 125 g Chromsäureanhydrid in 250 ml 60 proz. Essigsäure gelöst, innerhalb 1 h bei 5°C unter kräftigem Rühren zugetropft. Nach weiteren 90 min war im Dünnschichtchromatogramm kein 72 mehr nachzuweisen, während eine langsamer laufende gelbe Zone sichtbar wurde, die sich im UV-Licht rasch braun färbte. Man goß die Reaktionslösung in 600 ml Wasser. Der ausgefallene gelbe Niederschlag wurde abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 36 g (60%) 73 in gelben Nadeln vom Schmp. 112°C.

IR.: 1735 (Ester-CO) 1660 (Chinon-CO), 1625 (Chinon-C=C), 1590 cm^{-1} (Aromat)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ = 3.58 ppm (s verbreitert, 2-CH_2); 3.71 (s, Ester-OCH_3); 6.93 (s verbreitert, 3-H); 7.72, 8.04 (mc, mc, AA'BB'-Spektrum von 4 Aromat-H)

3. 2-(1,4-Dihydroxy-2-naphthyl)essigsäure-methylester (74)

13 g 2-(1,4-Naphthochinon-2-yl)essigsäure-methylester (73) wurden in 60 ml heißem Äthanol gelöst und mit 33 g Natriumdithionit in ca. 20 ml Wasser versetzt. Die gelbe Lösung färbte sich braun und nach 4-5 min erfolgte ein Farbumschlag nach hellgelb. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde viermal mit Äther (jeweils 50 ml) ausgeschüttelt, die vereinigten Äther-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der schmutziggelbe Verdampfungsrückstand zeigte im Dünnschichtchromatogramm (Chloroform) kein 73 mehr. Das entstandene 74 blieb am Startfleck, der sich am Licht allmählich rot färbte. Das Hydrochinon 74 wurde ohne weitere Aufarbeitung eingesetzt.

4. 2-(1,4-Dibenzyloxy-2-naphthyl)essigsäure-methylester (75)

Eine Lösung von Hydrochinon 74 in 100 ml Aceton versetzte man unter Stickstoff in einem 500-ml-Kolben mit 17 g Benzylbromid, 30 g Kaliumcarbonat und 2 g Kaliumjodid. Der Reaktionskolben wurde sofort luftdicht verschlossen und 40 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Reaktionslösung war am Anfang dunkelbraun und färbte sich allmählich hellgelb.
Das ausgefallene Kristallisat wurde abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Die Mutterlauge und das Filtrat wurden vereinigt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der dunkelbraune, ölige Verdampfungsrückstand wurde in 300 ml Chloroform aufgenommen und viermal mit jeweils 150 ml Wasser ausgeschüttelt, um die letzten anorganischen Reste zu entfernen. Der ölige Verdampfungsrückstand der Chloroform-Phase zeigte im Dünnschichtchromatogramm (Chloroform) neben einem roten Startfleck eine im UV-licht fluoreszierende Hauptzone und eine mit der Lösungsmittel-

front laufende Zone, deren Inhaltsstoff unumgesetztes Benzylbromid war. Die chromatographische Trennung an Kieselgel (Säule : 50 x 6.5 cm) aus Chloroform/Benzol (1 : 1) lieferte 15 g leicht rötlich gefärbtes Öl (aus dem Eluat der Hauptzone) . Das noch nach Benzylbromid riechende Öl erstarrte im Eisbad kristallin. Nach Umkristallisieren aus Äther erhielt man 13.2 g (57%) (bezogen auf 73) 75 in farblosen Schuppen vom Schmp. 81 °C.

In einem ähnlichen Versuch wurden aus 20 g 2-(1,4-Naphthochinon-2-yl)essigsäure-methylester (73) über das Hydrochinon 74 21 g (60%) 2-(1,4-Dibenzyloxy-2-naphthyl)essigsäure-methylester (75) hergestellt.

$C_{27}H_{24}O_4$ (412.48)	Ber.	C	78.62	H	5.86
	Gef.x)	C	78.48	H	5.95

x) 5 h i. Hochvak. getrocknet.

IR.: 1725 (Ester-CO) ; 1625, 1590 cm^{-1} (Aromat)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, Abb. 7) δ = 3.62 ppm (s, Ester-OCH_3); 3.78 (s, 2-CH_2) ; 4.98 (s, Benzyloxy-CH_2 an C-1) ; 5.18 (s, Benzyloxy-CH_2 an C-4); 6.77 (s, 3-H); 7.3-7.6 (m, komplexes Signal für 12 Aromat-H); 8.07, 8.31 (2mc, 6-H und 7-H)

5. 2-(1,4-Dibenzyloxy-2-naphthyl)äthan-1-ol (70)

Eine Suspension von 5 g 75 in 50 ml absol. Äther wurde in eine Suspension von 1.5 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml absol. Äther langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 1 h unter Rückfluß gekocht und nach Abkühlen so lange mit Eiswasser versetzt, bis sich kein Wasserstoff mehr entwickelte. Das ausgefallene Aluminiumhydroxid wurde abgesaugt und mit Chloroform gewaschen.

Der Verdampfungsrückstand des Filtrates ergab im Dünnschichtchromatogramm (Chloroform/2% Methanol) eine Hauptzone und eine langsamer laufende Nachzone, während das Ausgangsprodukt 75 nicht mehr nachzuweisen war. Nach der chromatographischen Trennung (Säule 30 x 4.8 cm) an Kieselgel aus Chloroform/2% Methanol kristallisierte das aus der Hauptzone eluierte 70 aus Methanol in Blättchen vom Schmp. 84°C.
Ausb. 4 g (86%).

$C_{26}H_{24}O_3$ (384,47) Ber. C 81.22 H 6.29
Gef.[x] C 80.92 H 6.21

x) 5 h bei 40°C i. Hochvak. getrocknet

IR.: 3300 (OH); 1600 cm^{-1} (Aromat)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, Abb. 8): δ = 1.53 ppm (s, OH); 2.98 (t, J = 6,5 Hz, 2-CH_2); 3,87(t, J = 6,5 Hz, CH_2 an Äthanol-OH); 5.14 (s, 2 Benzyloxy-CH_2); 6.68 (s, 3-H); 7.3-7.5 (m, 12 Aromat-H); 8.11 (breit) und 8.25 (d, J = 2.5 Hz, 6-H und 7-H)

Der Inhaltsstoff der langsamer wandernden Nebenzone wurde durch das ^{1}H-NMR-Spektrum als 2-Naphthyläthanol identifizeirt.
Ausb. 180 mg, 8%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.01 ppm (s, OH); 1.9 (t, J = 7 Hz, CH_2 an Äthanol-OH); 2.8 (t, J = 7 Hz, 2-CH_2); 7.2-7.8 (m, 7 Aromat-H).

6. Versuche zur Synthese von 5,10-Dibenzyloxy-benzo[g]-isochroman (76)

a) 4 g 2-(1,4-Dibenzyloxy-2-naphthyl)äthan-1-ol (70) wurden in 35 ml Eisessig gelöst und mit 2 ml 37 proz. Formaldehyd-Lösung

versetzt. Bei 10°C wurde 1 ml konz. Schwefelsäure zugetropft und die Reaktionslösung anschließend 4,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das braune Gemisch wurde in 150 ml Eiswasser verdünnt und dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroform-Extrakte wurden mit Hydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Verdampfungsrückstand zeigte im Dünnschichtchromatogramm (Chloroform) mehrere Zonen, die nicht scharf getrennt waren. Durch die Säulenchromatographie (Säule : 30 x 4,8 cm) an Kieselgel aus Chloroform ließen sich nur zwei Substanzen getrennt eluieren, ein Teil der Reaktionsprodukte verteilte sich gleichmäßig am Adsorbens. Im Eluat der ersten Zone waren 1.6 g (36%) eines esterartig riechenden Öls enthalten, das durch das ^{1}H-NMR-Spektrum als 2-(1,4-Dibenzyloxy-2-naphthyl)äthylacetat (77) identifiziert wurde.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ = 1.95 ppm (s, O-Acetyl); 3.08 (t, J = 7 Hz, 2-CH_2); 4.32 (t, J = 7 Hz, CH_2 an O-Acetyl) ; 4.98 (s, Benzyloxy-CH_2 an C-1); 5.19 (s, Benzyloxy-CH_2 an C-4); 6.72 (s, 3-H); 7.3-7.6 (m, komplexe Signalgruppe für 12 Aromat-H); 8.05, 8.30 (mc, mc, 2 Aromat-H an C-6, 7)

Der Inhaltstoff der zweiten Zone lieferte nach Umkristallisieren in Methanol 350 mg (8.5%) 5,10-Dibenzyloxy-benzo[g]isochroman (76) in weißen Blättchen vom Schmp. 123°C.

$C_{27}H_{24}O_3$ (396.48)	Ber.	C	81.79	H	6.10
	Gef. x)	C	81.76	H	6.13

x) 5 h i. Hochvak. getrocknet

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, Abb. 9) : δ = 2.98 ppm (t, J = 6 Hz, 4-H_2); 3.90 (t, J = 6 Hz, 3-H_2); 4.92 (s, 1-H_2) ; 4.97, 4.98 (s, s,

2 Benzyloxy-CH_2 an C-10 und C-5); 7.3-7.6 (m, komplexe Signalgruppe für 12 Aromat-H); 8.06 (mc, 2 Aromat-H an C-7 und C-8)

b) 300 mg 70, 100 mg Paraformaldehyd und 20 mg p-Toluolsulfonsäure wurden in 50 ml Benzol gelöst und unter Luftausschluß zunächst 4 h bei 50°C und anschließend 36 h bei Raumtemperatur gerührt. Das hellbraune Reaktionsgemisch wurde in 100 ml Chloroform aufgenommen und viermal mit jeweils 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Der Verdampfungsrückstand der Chloroform-Phase lieferte nach der chromatographischen Trennung an Kieselgel (Säule: 30 x 3.8 cm, Chloroform) 90 mg (29%) 76 (Ausb. 29% d. Th.), das durch dünnschichtchromatographischen Vergleich mit authentischem 76 und das ^{1}H-NMR-Spektrum identifiziert wurde. Das Gemisch der beim Ringschluß gebildeten Nebenprodukte ließ sich säulenchromatographisch nicht auftrennen.

c) 1 g 70, 82 mg Paraformaldehyd und 100 mg p-Toluolsulfonsäure wurden in 25 ml Benzol 3 h unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter b) und führte zu einem dunkelbraunen, öligen Produktgemisch, das sich sowohl dünnschichtchromatographisch (Chloroform), als auch säulenchromatographisch (Kieselgel, Chloroform) nicht in seine Einzelkomponenten auftrennen ließ.

d) 1 g 70, 1.5 ml 37 proz. Formaldehyd-Lösung und 0.5 ml konz. Schwefelsäure wurden in 15 ml Dioxan bei Raumtemperatur gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung isolierte man ein Reaktionsgemisch, das noch hauptsächlich das Ausgangsprodukt 70 enthielt. Ein ähnlicher Versuch mit Dimethylformamid statt Dioxan als Lösungsmittel brachte keine Verbesserung der Produktverhältnisse. Nach dem Dünnschichtchromatogramm enthielten die Gemische c) und d) Spuren von 76.

e) 228 mg 70 wurden in 50 ml Methanol an Pd/A-kohle (10% Pd) bis zur Sättigung mit Wasserstoff versetzt. Der Katalysator wurde abfiltriert. Der Verdampfungsrückstand des Methanol-Filtrates wurde in 5 ml 37 proz. Formaldehyd-Lösung gelöst und mit einer Mischung aus 2 ml Ameisensäure und 2 ml sirupöser Phosphorsäure versetzt. Es resultierte eine rote Lösung. Nach 24 h bei 20°C fügte man 100 mg p-Benzochinon in 2 ml Aceton hinzu. Nach 16h wurde die rotbraune Lösung in 100 ml Chloroform aufgenommen und viermal mit jeweils 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Der Verdampfungsrückstand der organischen Phase wurde zur Trennung des eventuell entstandenen Benzo[g]isochroman-5,10-chinons(7) im Dunkeln an Polyamid aus Benzol chromatographiert. Das Eluat bestand nach dem Dünnschichtchromatogramm hauptsächlich aus p-Benzochinon und wurde nicht weiter untersucht. Am Kopf der Säule blieb eine dunkelbraune Zone hängen. Ob das primäre Ringschlußprodukt 5,10-Dihydroxy-benzo[g]isochroman (78) gebildet wurde, ließ sich unter den gewählten Bedingungen nicht entscheiden.

f) 53 mg 70 und 23 mg Zink(II)chlorid wurden in 3 ml Chlormethylmethyläther (Merck) 1 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde in 50 ml Chloroform aufgenommen und dreimal mit jeweils 30 ml Wasser ausgeschüttelt. Der farnkrautartig kristallisierende Verdampfungsrückstand des Chloroform-Extraktes bestand nach dem Dünnschichtchromatogramm (Chloroform) hauptsächlich aus 5,10-Dibenzyloxy-benzo[g]isochroman (76). Die säulenchromatographische Reinigung des leicht rötlich gefärbten Reaktionsproduktes an Kieselgel (Säule : 15 x 2 cm) aus Chloroform lieferte 40 mg (73%) 76 , das in allen Eigenschaften mit oben beschriebenem 76 identisch war.

7. Benzo[g]isochroman-5,10-chinon (7) x)

72 mg 76 und 50 mg Pd/A-kohle (10% Pd) wurden in 30 ml Methanol suspendiert und bis zur Sättigung in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die filtrierte Reaktionslösung brachte man i. Vak. zur Trockne. Der Verdampfungsrückstand wurde in 10 ml Aceton gelöst und mit 400 mg Eisen(III)chlorid versetzt. Nach 15 min verdünnte man das Reaktionsgemisch mit 50 ml Wasser und schüttelte dreimal mit jeweils 20 ml Chloroform aus. Die vereinigten Chloroform-Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den gelben kristallinen Verdampfungsrückstand chromatographierte man im Dunkeln an Kieselgel (Säule: 15 x 2 cm) aus Chloroform, wobei sich neben einer hellbraunen Kopfzone eine gelbe Hauptzone bildete. Das Eluat der Hauptzone enthielt 27 mg (70%) dünnschichtchromatographisch einheitliches 7. Gelbe Blättchen vom Schmp. 115°C (aus Methanol).

In einem ähnlichen Versuch wurden aus 300 mg 76 120 mg 7 hergestellt Ausbeute : 74%

$C_{13}H_{10}O_3$ (214.22) Ber. x) C 72.89 H 4.70
Gef. x) C 72.78 H 4.87

x) 96 h bei 50°C i. Hochvak. getrocknet

IR Abb. 10 : 1668, 1642 (CO) ; 1600 (C=C, Aromat) cm^{-1}

UV (Chloroform) : λ_{max} 335 nm (ε = 2300), 271 (12400), 264 (14100), 250 (15200) 246 (14500)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, Abb. 21) : δ = 2.65 ppm (dt, $J_{1\text{-H}/4\text{-H}}$ = 3 Hz, 4-H_2); 3.90 (t, J = 6 Hz, 3-H_2); 4.60 (t, $J_{1\text{-H}/4\text{-H}}$ = 3 Hz, 1-H_2); 7.71 (mc) und 8.06 (mc, AA'BB'-Spektrum von 6-H, 7-H, 8-H, 9-H)

MS : s. Ab. 26

x) Der Name heißt nach IUPAC-Regeln : 3,4-Dihydro-1 H-Naphtho-[2,3-c]pyran-5,10-dion

C Synthese von 1-Methyl-benzo[g]isochroman-5,10-chinon (68) [x)]

520 mg rohes 2-(1,4-Dihydroxy-2-naphthyl)äthan-1-ol (69) aus 2-(1,4-Dibenzyloxy-2-naphthyl)äthan-1-ol (70) durch hydrogenolytische Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppen hergestellt, wurden in 11 ml frisch destilliertem Acetaldehyd gelöst und mit einer Mischung aus 5 ml Ameisensäure und 5 ml sirupöser Phosphorsäure versetzt. Es resultierte eine rote Lösung. Nach 8 h bei 20°C im Dunkeln fügte man 600 mg p-Benzochinon in 10 ml Aceton hinzu und ließ die Reaktionslösung weitere 8h im Dunkeln. Anschließend wurde die dunkelbraune Lösung in 150 ml Chloroform aufgenommen und viermal mit jeweils 50 ml Wasser gewaschen. Der dunkelbraune öligeVerdampfungsrückstand des Chloroform-Extraktes trennte sich bei der Chromatographie an Kieselgel (Säule : 30 x 3,8 cm) aus Chloroform in zwei gelbe Hauptzonen auf, während sich am Kopf der Säule eine breite dunkelbraune Zone bildete. Der Inhaltsstoff der ersten gelben Hauptzone wurde dünnschichtchromatographisch als p-Benzochinon identifiziert. Das Eluat der zweiten gelben Hauptzone lieferte 260 mg (44%) dünnschichtchromatographisch einheitliches kristallines 1-Methyl-benzo[g]isochroman-5,10-chinon (68). Gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 106°C (aus Methanol).

In einem ähnlichen Versuch wurden aus 120 mg 70 63mg (46%) kristallines 68 hergestellt.

$C_{14}H_{12}O_3$ (228.24) Ber. [x)] C 73.67 H 5.30
Gef. C 73.41 H 5.28

Mol.-Masse : 228 (massenspektrometisch)

x) 96 h bei 50°C i.Hochvak. getrocknet

---

x) Der Name heißt nach IUPAC-Regeln : 1-Methyl-3,4-dihydro-1H-naphtho[2,3-c]pyran-5,10-dion

IR (Abb. 11) : 1665, 1633 (CO) ; 1598 (C=C, Aromat) cm^{-1}

UV (Chloroform) : λ_{max} 335 nm (ε = 2600), 271 (16000), 263 (16000), 250 (16400) , 246 (sh)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, Abb. 22) : δ = 1.53 ppm (d, J = 7 Hz, 1-CH_3); 2.65 (dt , J_t = 6 Hz, $J_{1\text{-H}/4\text{-H}}$ = 3 Hz, 4-H_2); 3.90 (mc, ABX_2-Spektrum von 3-H_2) ; 4.88 (tq, J_q = 7 Hz, $J_{1\text{-H}/4\text{-H}}$ = 3 Hz, 1-H); 7.70 (mc) und 8.06 (mc, AA' BB' -Spektrum von 6-H, 7-H, 8-H, 9-H)

MS : s. Abb. 27

D Synthese von 6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydro-isochroman (82)

1. 3,5-Dihydroxy-benzoesäure-methylester (85)

In einem 500 ml- Rundkolben wurden 77 g (0.5 mol) 3,5-Dihydroxy-benzoesäure (Merck) mit 110 ml Methanol und 15 g konz. Schwefelsäure versetzt und 5 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde zur Hälfte eingedampft, wobei 85 ausfiel. Der feste, graue Verdampfungsrückstand wurde in Wasser suspendiert, abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und im Exsiccator über Kaliumhydroxid getrocknet. Ausb. 72 g. Der Ester 85 wurde ohne weitere Reinigung verarbeitet.

2. 3,5-Dibenzyloxy-benzoesäure-methylester (86)

In einem 1-Liter-Dreihalskolben wurde eine Mischung aus 72 g 85, 105 ml Benzylchlorid, 125 g Kaliumcarbonat und 250 ml Methanol über Nacht unter Rühren am Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung färbte sich dabei rot, nach 2 h kristallisierte

ein Niederschlag aus. Nach 12 h wurden 300 ml Benzol zugegeben und 1 h am Sieden gehalten, um die organischen Bestandteile des Niederschlages zu lösen. Die unlöslichen anorganischen Salze wurden abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der ölige, rotbraune Verdampfungsrückstand zeigte im Dünnschichtchromatogramm (Chloroform) nur eine Hauptzone, während am Start rötliche Substanz hängenblieb. Der Verdampfungsrückstand vom Eluat der Hauptzone wurde in wenig Methanol aufgenommen und über Nacht bei 0°C gehalten. Das ausgefallene schmutzigweiße Kristallisat wurde abgesaugt und mit kaltem Methanol gewaschen. Kristallisieren aus Methanol lieferte 73 g (50%) 86 als farblose Blättchen vom Schmp. 101°C.

IR : 1732 (sh) und 1720 (Ester-CO), 1605 cm^{-1} (Aromat)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ = 3.71 ppm (s, Ester-OCH_3); 4.87, 4.95 (s, s, 2 Benzyloxy-CH_2); 6,68 (d, J = 2,5 Hz, 4-H); 7.04 (d, J = 2.5 Hz, 2-H und 6-H); 7.12-7.38 (m, komplexe Signalgruppe für 10 Aromat-H)

3. 3,5-Dibenzyloxy-benzoesäure (87) :

In einem 2-Liter-Rundkolben wurden 90 g 86 , 900 ml Äthanol, 80 g Kaliumhydroxid und 100 ml Wasser 16 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde die Lösung zur Hälfte eingedampft und unter Rühren mit 110 ml konz. HCl versetzt, wobei 87 in weißen Nadeln auskristallisierte. Der Niederschlag wurde abgesaugt und lieferte nach Kristallisieren aus Äthanol/Wasser (1 : 1) 87 in schneeweißen Nadeln vom Schmp. 209°C.
Ausb. 79 g (91%)

IR : 1700 (Carboxyl-CO); 1600 cm^{-1} (Aromat)

^{1}H-NMR (d-Aceton) : δ = 5.15 ppm (s, 2 Benzyloxy-CH_2); 6.89 (t, J = 2 Hz, 4-H); 7.2-7.55 (m, komplexe Signalgruppe für 12 Aromat-H)

4. 3,5-Dibenzyloxy-benzoylchlorid (88)

42 g 87 wurden in einem 500-ml-Rundkolben mit 110 ml frisch destilliertem Thionylchlorid übergossen und im Wasserbad auf 50°C erwärmt. Nach 1 h war die stürmische Chlorwasserstoffentwicklung beendet. Nach weiteren 2 h bei 60°C wurde die Reaktionslösung abgekühlt und eingedampft. Der hellbraune Verdampfungsrückstand wurde zur Entfernung der letzten Reste von Thionylchlorid in Benzol aufgenommen und die Lösung i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Verdampfungsrückstand wurde aus Petroläther umkrsitallisiert und lieferte 88 in langen Nadeln vom Schmp. 72°C.
Ausb. 35 g (74%)

IR: 1771 und 1758 (CO); 1610 und 1600 cm^{-1} (Aromat)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ = 5.02 ppm (s, 2 Benzyloxy-CH_2); 6.86 (t, J = 2 Hz, 4-H); 7.20-7.43 (m, 12 Aromat-H)

5. 3,5-Dibenzyloxy-diazoacetophenon (89)

In einem 1-Liter-Kolben wurden 20 g 88 in 100 ml absol. Benzol gelöst und mit 300 ml äther. Diazomethan-Lösung versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht im Dunkeln bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei 30°C i. Vak. eingedampft. Der gelbe, ölige Verdampfungsrückstand kristallisierte im Eisbad (gelbe sternartige Nadeln)
Ausb. 21.5 g. Das Diazoketon 89 wurde ohne weitere Reinigung verarbeitet.

6. 2-(3,5-Dibenzyloxy-phenyl)essigsäure-methylester (91):

In einem 1-Liter-Dreihalskolben wurden 20 g 89 in 300 ml Methanol bei 55-60°C unter Rühren mit einer Suspension von 3 g Silberoxid in 60 ml Methanol versetzt. Es wurde 1 h unter Rückfluß gekocht und nochmal 3 g Silberoxid hinzugegeben. Nachdem keine Stickstoffentwicklung mehr zu beobachten war, versetzte man mit 2 Spatelspitzen A-kohle, brachte die Reaktionslösung für kurze Zeit zum Kochen, filtrierte und dampfte ein. Der braune ölige Verdampfungsrückstand zeigte im DC (Chloroform) zwei Zonen, während am Start eine rötliche Substanz verblieb. Die chromatographische Trennung an Kieselgel (Säule : 30 x 7 cm) aus Chloroform/2% Methanol lieferte zwei Zonen. Der hellgelbe ölige Inhaltstoff der ersten Zone (von unten gezählt) wurde durch das ^{1}H-NMR-Spektrum und positive Beilstein-Probe als 3,5-Dibenzyloxy-chloracetophenon (90) identifiziert.
Ausb. 3.8 g (18%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 4.36 ppm (s, CH_2 an Cl); 4.94 (s, 2 Benzyloxy-CH_2); 6.66 (t, J = 2 Hz, 4-H); 7.01 (d, J = 2 Hz, 2-H und 6-H); 7.29 (s verbreitert, 10 Aromat-H)

Das Eluat der zweiten Zone lieferte nach Kristallisation aus Äther 12 g (51%) 3,5-Dibenzyloxy-phenylessigsäure-methylester (91) in schneeweißen Kristallen vom Schmp. 62°C

$C_{23}H_{22}O_4$ (362.42)	Ber.x)	C	76.22	H	6.12
	Gef.	C	76.25	H	6.01

x) 6 h i. Hochvak. getrocknet.

IR: 1730 (Ester-CO); 1610, 1593 cm^{-1} (Aromat)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) (Abb. 12): δ = 3.51 ppm (s, 1-CH_2); 3.63 (s, Ester-OCH_3); 4.98 (s, 2 Benzyloxy-CH_2); 6.52 (s, 2-H, 4-H, 6-H); 7.3-7.4 (m, 10 Aromat-H)

7. 2-(3,5-Dibenzyloxy-phenyl) äthan-1-ol (83)

In eine Suspension von 2 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml absol. Äther ließ man eine Lösung von 8 g 91 in 70 ml absol. Äther zutropfen und kochte 2 h unter Rückfluß. Die Reaktionslösung wurde so lange mit Eiswasser versetzt, bis sich kein Wasserstoff mehr entwickelte. Das ausgefallene Aluminiumhydroxid wurde abgesaugt und mit Chloroform gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden eingedampft. Das DC (Chloroform / 2% Methanol) zeigte nur eine Zone, die deutlich langsamer als 91 lief. Das 91 kristallisierte aus Äther in weißen Kristallen vom Schmp. 75°C. Ausb. 6.5 g (88%).

IR: 3380 und 3260 (OH); 1605 (sh), 1600, 1585 (sh) cm^{-1} (Aromat)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) (Abb. 13): δ = 1.42 ppm (s, OH); 2.75 (t, J = 6 Hz, 1-CH_2); 3.79 (t verbreitert, J = 6 Hz, CH_2 an OH); 4.99 (s, 2 Benzyloxy-CH_2); 6.47 (s, 2-H, 4-H, 6-H); 7.3-7.4 (m, 10 Aromat-H)

8. 6,8-Dibenzyloxy-1-methyl-isochroman (81)

Eine Mischung aus 2 g 83, 0.5 g p-Toluolsulfonsäure und 2 ml Acetaldehyd in 50 ml Benzol wurde 6 h unter Rückfluß gekocht, wobei sich die Lösung dunkel färbte. Der dunkelbraune kristalline Verdampfungsrückstand der Reaktionslösung zeigte im DC (Chloroform/ 2% Methanol) neben einer dunklen Startzone eine Hauptzone, die deutlich schneller als 83 lief, das nicht mehr nachzuweisen war.

Die chromatographische Trennung an Kieselgel (Säule : 35 x 4,5 cm) aus Chloroform ergab eine Hauptzone (1.2 g), während sich am Kopf der Säule eine breite dunkle Zone bildete. Der Inhaltsstoff der Hauptzone wurde noch einmal an Kieselgel (Säule: 10 x 2 cm) aus Chloroform chromatographiert. Kristallisieren aus Methanol lieferte 81 in glänzenden Schuppen vom Schmp. 88°C. Ausb. 1,1 g (51%). In ähnlichem Versuch, bei dem 3 h unter Rückfluß gekocht wurde erhielt man aus 1g 83 500 mg (47%) 81.

$C_{24}H_{24}O_3$ (360.45) Mol.-Masse 360 (massenspektrometrisch)

IR : 1605, 1595 cm^{-1} (Aromat)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) (Abb. 14) : δ = 1.53 ppm (d, J = 6 Hz, 1-CH_3) ; 2.74 (t verbreitert, J = 6 Hz, 4-H_2) ; 3.89 (mc, ABX_2-Spektrum von 3-H_2) ; 4.99 (s, von 2 Benzyloxy-CH_2 verdeckt q von 1-H) ; 6.35 (d verbreitert, J = 2 Hz, 5-H) ; 6.45 (d, J = 2 Hz, 7-H); 7.37 (s, 10 Aromat-H)

9. 6,8-Dihydroxy-1-methyl-isochroman (92)

477 mg 81 wurden in 150 ml Methanol an Pd/A-kohle (10% Pd) bis zur Sättigung in einer Wasserstoffstmosphäre geschüttelt. Die filtrierte methanol. Lösung wurde eingedampft. Der schmutzig-weiße Verdampfungsrückstand lieferte nach der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel (Säule: 12 x 2.8 cm) mit Chloroform/10% Methanol 92 in weißen Nadeln.
Ausb. 170 mg 94% .

^{1}H-NMR (d-Aceton) (Abb. 15) : δ = 1.43 ppm (d, J = 6 Hz, 1-CH_3) ; 2.59 (t, J = 6 Hz, 4-H_2) ; 3.79 (mc, ABX_2 von 3-H_2) ; 4.88 (q, J = 6 Hz, 1-H) ; 6.13 (d, J = 2 Hz, 5-H) ; 6.23 (d, J = 2 Hz, 7-H) ; 7.93 und 8.23 (s, 6-OH, 8-OH).

10. 6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman (82) x)

86 mg 92 wurden in 20 ml Aceton mit einer Lösung von 500 mg Kaliumnitrosodisulfonat in 50 ml Borat-Puffer (pH = 10, Merck) versetzt. Es wurde 5 min kräftig geschüttelt, wobei sich die Lösung dunkelrot färbte. Nach 15 min wurde mit 0,5 N Oxalsäure angesäuert und das gebildete Chinon mit Chloroform extrahiert. Der gelbe kristalline Verdampfungsrückstand des Chloroform-Extraktes zeigte im Dünnschichtchromatogramm (Oxalsäure-Kieselgel, Chloroform/2% Aceton) eine einheitliche gelbe Zone. 82 kristallisierte aus Methanol in gelben Blättchen, Schmp. 114°C (Zers.). 82 löst sich in Natronlauge mit roter Farbe und ist im Plattendiffusionstest gegen Bac. subtilis unwirksam. Ausb. 90 mg (96%).

In einem ähnlichen Versuch wurden aus 57 mg 92 in 5 ml Aceton mit 200 mg Kaliumnitrosodisulfonat in 20 ml Borat-Puffer 59 mg (96%) 82 hergestellt.

$C_{10}H_{10}O_4$ (194.18)	Ber.	C	61.85	H	5.19
	Gef. x)	C	61.77	H	5.26

x) 48 h bei 40°C i. Hochvak. getrocknet.

IR Abb. 16 : 3410 OH ; 1660 (Chinon-CO), 1625 (Chinon-C=C)

UV (Chloroform) : λ_{max} 380 nm (ε = 400), 271 (15600).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, Abb. 23) : δ = 1.45 ppm (d, J = 6 Hz, 1-CH_3) ; 2.50 (dt, J_t = 6 Hz, $J_{1\text{-H},\,4\text{-H}}$ = 3 Hz, 4-H_2) ; 3.86 (mc, ABX_2-Spektrum von 3-H_2); 4.75 (dq, J_q = 6 Hz, $J_{1\text{-H},\,4\text{-H}}$ = 3 Hz, 1-H) ; 6.01 (s, 7-H).

MS : s. Abb. 28

---

x) Der Name heißt nach IUPAC-Regeln :
6-Hydroxy-1-methyl-3,4-dihydro-1 H-2-benzopyran-5,8-dion

E Synthese von 2-(6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydro-isochroman-1-yl)essigsäure (96)

1. 2-(6,8-Dibenzyloxy-1-methyl-isochroman-1-yl)essigsäure-äthylester (93)

Eine Mischung aus 1 g 2-(3,5-Dibenzyloxy-phenyl)äthan-1-ol (83), 250 mg p-Toluolsulfonsäure und 1 g Acetessigester in 25 ml Benzol wurde 3 h unter Rückfluß gekocht. Der hellgelbe ölige Verdampfungsrückstand der Reaktionslösung zeigte im DC (Chloroform/1% Methanol) neben der Hauptzone eine schneller wandernde Nebenzone, am Start verblieb hellbraune Substanz. Die chromatographische Trennung an Kieselgel (Säule : 30 x 4,8 cm) aus Chloroform lieferte zwei Zonen, deren Eluate einen öligen Verdampfungsrückstand hinterließen, der über Nacht in farblosen Schuppen durchkristallisierte. Der Inhaltsstoff der ersten Zone wurde als 94 identifiziert. Ausb. : 50 mg (2%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, Abb. 18) : δ = 1.58 ppm (s, 2 CH_3 an C-1); 2.74 (t, J = 6 Hz, 4-H_2); 3.86 (t, J = 6 Hz, 3-H_2) ; 4.97, 4.99 (s, s, 2 Benzyloxy-CH_2); 6.33 (d, J = 2 Hz, 5-H) ; 6.47 (d, J = 2 Hz, 7-G); 7.36 (s verbreitert, 10 Aromat-H)

Der Inhaltsstoff der Hauptzone 93 kristallisierte aus Methanol in farblosen glänzenden Schuppen vom Schmp. 67°C . Ausb. 520 mg (38%)

In einem ähnlichen Versuch wurde eine Mischung von 2 g 83, 2 ml Acetessigester und 0,5 g p-Toluolsulfonsäure in 50 ml Benzol 6 h unter Rückfluß gekocht. Die beschriebene Aufarbeitung lieferte 1,2 g (45%) 93.

$C_{28}H_{30}O_5$ (446.54) Ber.[x]) C 75.31 H 6.77
Gef.[x]) C 75.10 H 6.79
Mol.-Masse 446 (massenspektrometrisch)

x) 8 h bei 30°C i. Hochvak. getrocknet

IR : 1728 (Ester-CO); 1600, 1585 cm^{-1} (Aromat)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, Abb. 17) : δ = 1.08 ppm (t, J = 7 Hz, Äthoxy-CH_3) ; 1.65 (s, 1-CH_3); 2.75 (mc, 4-H_2) ; 2.89, 3.22 (AB, J_{AB} = 14 Hz, 1-CH_2); 3.90 (mc, ABX_2-Spektrum von 3-H_2) ; 4.00 (q, J = 7 Hz, Äthoxy-CH_2); 4.98, 5.02 (s, s 2 Benzyloxy-CH_2); 6.34 (d verbreitert, J = 2 Hz, 5-H); 6.47 (d, J = 2 Hz, 7-H) ; 7.38 (s verbreitert, 10 Aromat-H) .

MS: m/e = 446 (M^+, 28%), 359 (21%, M-$CH_2CO_2CH_2CH_3$) 91 (C_7H_7, 100%) .

2. 2-(6-Hydroxy-1-methyl-5, 8-dioxo-5, 8-dihydroisochroman-1-yl)essigsäure-äthylester (95)

176 mg 34 und 30 mg Pd/A-kohle (10% Pd) wurden in 50 ml Methanol bis zur Sättigung in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die Reaktionslösung eingedampft. Der Verdampfungsrückstand wurde in 50 ml Aceton gelöst und mit einer Lösung von 500 mg Kaliumnitrosodisulfonat in 60 ml Borat-Puffer (pH = 10) versetzt, 5 min kräftig geschüttelt (Lösung färbt sich dunkelrot) und nach 15 min mit 0.5 N Oxalsäure angesäuert. Das ebildete mit Chloroform extrahierte Chinon lief im DC (Oxalsäure-Kieselgel, Chloroform/2% Aceton) als einheitliche gelbe Zone. Nach Säulenchromatographie an Oxalsäure Kieselgel (Säule : 12 x 2.8 cm, Chloroform) wurde 95 in langen gelben Nadeln vom Schmp. 97°C erhalten. Ausb. 110 mg (98%) 95 löst sich mit roter Farbe in Natronlauge und ist im Plattendiffusionstest gegen B. subtilis unwirksam .

$C_{14}H_{14}O_6$ (280.27) Mol.-Masse 280 (massenspektrometrisch)

IR (Abb. 19) : 3300 (OH); 1710 (Ester-CO), 1658 und 1641 (Chinon-CO), 1613 cm^{-1} (C=C-Chinon) .

UV (Chloroform): λ_{max} 380 nm (ε = 360), 276 (17000).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, Abb. 24): δ = 1,17 ppm (t, J = 7 Hz, Äthoxy-CH_3); 1.56 (s, 1-CH_3); 2.49 (mc, 4-H_2); 2.76 und 3.38 (1-CH_2, J_{AB} = 15 Hz); 3.85 (mc, ABX_2-Spektrum von 3-H_2); 4.06 (q, J = 7 Hz, Äthoxy-CH_2); 6.00 (s, Chinon-H an C-7); 7.24 (s breit, 6-OH)

MS: s. Abb. 29

3. 2-(6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-1-yl)essigsäure (96)[x)]

60 mg 95 wurden in 60 ml 2 N NaOH gelöst, Die dunkelrote Lösung wurde nach 30 min mit 0.5 N Oxalsäure angesäuert (Farbumschlag nach gelb) und dreimal mit Äthylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten Äthylacetat-Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der gelbe kristalline Verdampfungsrückstand zeigte im DC (Oxalsäure-Kieselgel, Chloroform/10% Aceton) eine wesentlich langsamer als 95 wandernde Zone und wurde als 96 identifiziert. Schmp. 170°C (Zers.). Ausb. 41 mg (76%). 96 ist in Äthylacetat und Aceton löslich, in Chloroform unlöslich. Es besitzt im Plattendiffusionstest gegen B. subtilis keine Wirksamkeit.

$C_{12}H_{12}O_6$ (252.22) Ber. C 57.14 H 4.79
Gef.[x)] C 57.28 H 4.83

x) 12 h bei 60°C i. Hochvak. getrocknet.

IR: 3400, 3300 (OH); 1728 (Carboxyl-CO), 1668 und 1620 (Chinon-CO), 1605 cm^{-1} (C=C-Chinon)

^{1}H-NMR (d-Aceton): δ = 1.54 ppm (s, 1-CH_3); 2,41 (mc, 4-H_2); 2.70, 3.27 (1-CH_2, J_{AB} = 15 Hz); 3.86 (mc, ABX_2 von 3-H_2); 5.89 (s, 7-H)

---

x) 2-(6-Hydroxy-1-methyl-5,8-dioxo-3,4,5,8-tetrahydro-1H-2-benzopyran-1-yl)essigsäure.

Tab. 4 : Biologische Aktivität und R_F-Werte [x)] der neuen Isochromanchinone

Substanz	Hemmhofdurchmesser (c = 1 mg/ml) B.subt. (Sy)	E.coli (Sy)	Chloroform/ 3 % Aceton	Chloroform/ 10 % Aceton	Chloroform
6	36	11	0.51	0.53	0.50
7	34	-	0.53	0.56	0.54
68	29	-	0.56	0.59	0.52
82	-	-	0.34	0.45	0.16
95	-	-	0.37	0.48	0.15
96	-	-	0.05	0.14	0.01
ß-N (1)	34	-	0.15	0.35	0.02

x) DC-Alufolie, Kieselgel F 254 20 x 20 cm (Merck)
mit 0.5 N Oxalsäure besprüht

Literaturverzeichnis

1. H.Zähner und W.K.Mass, Biology of Antibiotics, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1972
2. R.Reiner, Antibiotica, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974
3. T.J.Franklin und G.A.Snow, Biochemie antimikrobieller Wirkstoffe, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1973
4. E.F.Gale, E.Cundliffe, P.E.Reynolds, M.H.Richmond und M.J.Waring, The Molecular Basis of Antibiotic Action, J.Wiley-Verlag, London 1972
5. D.Gottlieb und P.D.Shaw (ed.), Antibiotics Vol.1: Mechanism of Action, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1967
6. H.Umezawa (ed.), Index of Antibiotics from Actinomycetes, University of Tokyo Press, Tokyo 1967
7. T.Korzybski, Z.Kowszyk-Gindifer und W.Kurylowicz, Antibiotics Vol.1 und 2, Pergamon Press, Oxford 1967
8. A.Zeeck und M.Mardin, Liebigs Ann.Chem. 1974, 1063
9. A.Zeeck, H.Zähner und M.Mardin, Liebigs Ann.Chem. 1974, 1100
10. B.Krone, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1976
11. G.A.Ellestad, H.A.Whaley, E.L.Patterson, J.Am.Chem.Soc. 88, 4109 (1966)
12. G.A.Ellestad, M.P.Kunstmann, H.A.Whaley und E.L.Patterson, J.Am.Chem.Soc. 90, 1325 (1968)
13. H.Tanaka, Y.Koyama, T.Nagai, H.Marumo und S.Omura, J.Antibiot. 28, 868 (1975)
14. H.Tanaka, Y.Koyama, J.Awaya, H.Marumo, R.Oiwa, M.Katagiri, T.Nagai, S.Omura, J.Antibiot. 28, 860 (1975)

15. G.M.L.Cragg, R.G.F.Giles und G.H.P.Roos, J.C.S. Perkin I, 1975, 1339

16. G.K.Chip und J.S.Grossert, J.C.S. Perkin I, 1972, 1629

17. M.Gates, J.Am.Chem.Soc. 72, 228 (1950)

18. H.J.Teuber und G.Jellinek, Chem.Ber. 85, 99 (1952)

19. D.R.P. 614461 (1933), I.G.Farb., Erf.: H.Buschmann und R.Michel; C. 1935 II, 2127

20. D.R.P. 617646 (1933), I.G.Farb., Erf.: H.Buschmann und R.Michel; C. 1936 I, 1114

21. a) A.Rieche und E.Schmitz, Chem.Ber. 91, 1133 (1958)

    b) C.vanderStelt, P.S.Hofman und W.T.Nauta, Rec.Trav.Chim. Pays-Bas 84, 633 (1965)

22. E.Schmitz, Chem.Ber. 91, 1137 (1958)

23. J.Colonge und P.Boisde, Bull.Soc.Chim.Fr. 1956, 1341

24. D.B.P. 915811 (1952), BASF, Erf.: H.Hopff und K.Maier; C.A. 52, 15593^{d} (1958)

25. P.Maitte, Ann.Chim. (Paris) [12], 9, 471 (1954)

26. A.Rieche und E.Schmitz, Chem.Ber. 89, 1259 (1956)

27. D.Prasad und D.N.Chaudhury, J. Indian Chem.Soc. 39, 672 (1962)

28. T.A.Dobson und L.G.Humber, J.Heterocycl. Chem. 12, 591 (1975)

29. C.A.Demerson, L.G.Humber und T.A.Dobson, J.Med.Chem. 18, 190 (1975)

30. H.H.Warren, G.Dougherty und E.Wallis, J.Am.Chem.Soc. 79, 3812 (1957)

31. H.H.Warren, G.Dougherty und E.Wallis, J.Am.Chem.Soc. 71, 3422 (1949)

32. P.S.Steyn und C.W.Holzapfel, Tetrahedron 23, 4449 (1967)

33. J.N.Srivastava und D.N.Chaudhury, J.Org.Chem. 27, 4337 (1962)

34. Y.Tomita, Nippon Kagaku Zasshi, 82, 505 (1961); C.A. 57, 16541 (1962)

35. J.L.Warnell und R.L.Shriner, J.Am.Chem.Soc. 79, 3165 (1957)

36. D.Mukhopadhyay und D.N.Chaudhury, J. Indian Chem.Soc. 40, 433

37. J.M.Bruce, D.Creed und K.Dawes, J.Chem.Soc. C, 3751 (1971)

38. a) W.Eisehuth und H.Schmid, Helv.Chim.Acta 41, 2021 (1958)

b) I.Baxter und B.A.Davis, Quart.Rev. (London) 25, 239 (1971)

39. Johnson et al., J.Org.Chem. 13, 477 (1948)

40. D.Mukhopadhyaya, N.K.Bose, P.K.Banerjee und M.Ghosal, Indian J.Chem. 13, 635 (1975)

41. N.K.Bose und D.N.Chaudhury, J. Indian Chem.Soc. 42, 211 (1965)

42. N.K.Bose und D.N.Chaudhury, J. Indian Chem.Soc. 43, 411 (1966)

43. J.N.Chatterjea und S.C.Sengupta, Indian J.Chem. 13, 859 (1975)

44. H.L.Slates, S.Weber und N.L.Wendler, Chimia 21, 468 (1967)

45. Chakravarti und Swaminathan, J. Indian Chem.Soc. 11, 101

46. R.D.Barry, Chem.Rev. 64, 229 (1964)

47. J.C.Roberts und P.Woolven, J.Chem.Soc. C, 278 (1970)

48. M.Matsui, K.Mori und S.Arasaki, Agric.Biol.Chem. 28, 896 (1964)

49. M.Matsui, K.Mori und Y.Ozawa, Agric.Biol.Chem. 30, 193 (1966)

50. W.S.Johnson, J.M.Anderson und W.E.Shelberg, J.Am.Chem.Soc. 66, 218 (1944)

51. R.Huisgen, G.Seidl und I.Wimmer, Liebigs Ann.Chem. 677, 21 (1964)

52. Ingold und Piggot, J.Chem.Soc. 1469 (1923)

53. a) Birch et al., J.Chem.Soc. 1768 (1952)

b) Bone und Cort et al., J.Chem.Soc. 1986 (1962)

54. K.von Auwers, Liebigs Ann.Chem. 439

55. R.A.Barnes, E.R.Kraft und L.Gordon, J.Am.Chem.Soc. 71, 3523 (1949)

56. K.von Auwers und E.Hilliger, Chem.Ber. 49, 2410 (1916)

57. a) T.Clerc und E.Pretsch, Kernresonanzspektroskopie, S.87, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/M. 1970

b) The Aldrich Library of NMR Spectra, Vol. VI S.10 (1974)

58. N.K.Bose und D.N.Chaudhury, J. Indian Chem.Soc. 46, 15 (1969)

59. J.F.W.McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, S.145, Plenum Press London und New York, 1973

60. H.-J.Teuber und W.Rau, Chem.Ber. 86, 1036 (1953)

61. H.-J.Teuber und G.Jellinek, Naturwissenschaften 38, 259 (1951)

62. H.-J.Teuber und H.-J.Gross, Chem.Ber. 108, 2097 (1975)

63. H.Zimmer, D.C.Lankin und S.W.Horgan, Chem.Rev. 71, 229 (1971)

64. W.Moser und R.A.Howie, J.Chem.Soc. A, 3039 (1968)

65. Org.Syn.Coll. Vol. IV, 698, 757 (1963)

66. Organikum, S.397, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften 1974

67. H.Laatsch, Dissertation, Universität Göttingen 1973

68. L.F.Fieser, W.P.Campbell, E.M.Fry und M.D.Gates, J.Am.Chem.Soc. 61, 3216 (1939)

69. T.Ouchi, S.Otsuka und M.Imoto, Bull.Chem.Soc.Jap. 48, 918 (1975)

70. E.Eistert in "Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie I", S.359, Verlag Chemie 1944

71. W.E.Bachmann und W.S.Struve, Org. Reactions 1, S.38 (1942)

72. K.-P.Zeller, H.Meier und E.Müller, Liebigs Ann.Chem. 749 178 (1971)

73. W.D.McPhee, E.Klingsberg, Org.Syn.Coll. Vol. III, 119 (1955)

74. H.Günther, NMR-Spektroskopie S.214, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973

75. R.M.Silverstein, G.C.Bassler und T.C.Morrill, Spectrometric Identification of Organic Compounds S.189, John Wiley Verlag, New York-London-Sydney-Toronto 1974

76. T.Clerc und E.Pretsch, Kernresonanzspektroskopie, S. 80-82 Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/M. 1970

77. R.H.Thomson, Naturally Occurring Quinones, S.77, Academic Press London-New York 1971

78. K.-P.Zeller in "Chemistry of Quinonoid Compounds" Part 1, S.231, John Wiley Verlag, London-New York-Sydney-Toronto 1974

79. G.R.Waller, Biochemical Applications of Mass Spectrometry, S.467, John Wiley Verlag, London-New York-Sydney-Toronto 1972

80. H.Brockmann, A.Zeeck, K.v.d.Merwe und W.Müller, Liebigs Ann.Chem. 698, 209 (1966)

81. H.Budzikiewicz, J.I.Brauman und C.Djerassi, Tetrahedron 1855 (1965)

82. J.H.Bowie, D.W.Cameron, R.G.F.Giles und D.H.Williams. J.Chem.Soc. 13, 335 (1966)

83. a) H.Brockmann und A.Zeeck, Chem.Ber. 101, 4221 (1968)

b) A.Zeeck und P.Christiansen, Liebigs Ann.Chem. 724, 172 (1969)

84. H.Brockmann und P.Christiansen, Chem.Ber. 103, 708 (1970)

85. P.Christiansen, Dissertation, Universität Göttingen 1970

86. W.Keller-Schierlein, M.Brufani und S.Barcza, Helv.Chim. Acta 51, 1257 (1968)

87. a) G.P.Arsenault, Canad.J.Chem. 43, 2423 (1965)

b) W.S.Chilton, J.Org.Chem. 33, 4299 (1968)

c) B.E.Cross, P.L.Meyers und G.R.B.Webster, J.Chem.Soc. C, 930 (1970)

88. A.Pfiffner, Dissertation, ETH Zürich (1963); R.H.Thomson, Naturally Occurring Quinones, S.293 Academic Press, London-New York 1971

89. M.E.Bergy, J. Antibiotics 21, 454 (1968)

90. U.S.Patent, 3, 300, 382 (1972); Japan Patent, 45-26097 (1970)

91. H.Tanaka, H.Marumo, T.Nagai, M.Okade, K.Taniguchi und S.Omura, J. Antibiotics 28, 927 (1975)

92. N.Tsuji, M.Kobayashi, Y.Wakisaka, Y.Kawamura, M.Mayama und K.Matsumoto, J. Antibiotics, 29, 7 (1976)

93. D.W.Cameron, R.I.T.Cromartie, D.G.I.Kingston und Lord Todd, J.Chem.Soc. 1964, 51

94. H.Schmid und Ebnöther, Helv.Chim.Acta 34, 561 1041 (1951)

95. R.G.Cooke und B.L.Johnson, Aust.J.Chem. 16, 695 (1963)

96. D.L.Dreyer, I.Arai, C.D.Bachman, W.R.Anderson, R.G.Smith und G.D.Daves, J.Am.Chem.Soc. 97, 4985 (1975)

97. F.M.Dean, Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds, S.464, Butterworths London 1963

98. H.W.Ruelius und A.Gauhe, Liebigs Ann.Chem. 570, 121 (1950)

99. H.Zähner, private Mitteilung 1976

Ich danke Herrn H. Kohl für die Aufnahme der Massenspektren, Fräulein E.-M. Oberländer, P. Drewke und Herrn U. Leonhardt für die Aufnahme von ^{1}H-NMR-Spektren, Herrn M. Beller für die Durchführung der Mikroanalysen, Frau M. Lackner für mikrobiologische Arbeiten und Herrn S. Uhl für sorgfältige experimentelle Mitarbeit. Frau v. Cotzhausen danke ich für die sorgfältige Abschrift des Manuskriptes.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Dr. Dr. e. h. H. Brockmann, Dr. O. Glemser, Dr. R. Hilsch, Dr. W. Jost, Dr. W. Lüttke, Dr. U. Schöllkopf, Dr. E. Schwarzmann, Dr. G. Spiteller, Dr. H. Schlegel, Dr. N. Pfennig, Dr. H. Gg. Wagner.

Lebenslauf

Am 14. März 1949 wurde ich , Mithat Mardin, als zweites Kind des Steuerberaters Cemal Mardin und seiner Ehefrau Şükriye geb. Cemali in Istanbul/Türkei geboren.

Ab September 1955 bis Mai 1960 besuchte ich die türkische Volksschule in Istanbul. Nach Bestehen einer Aufnahmeprüfung im Juni 1960 besuchte ich ab September 1960 bis Juni 1968 die 'Deutsche Schule Istanbul', wo ich im gleichen Monat die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1968/69 nahm ich an der Georg-August-Universität Göttingen das Studium der Chemie auf. Im Oktober 1971 legte ich die Diplom-Vorprüfung ab. Ab Dezember 1971 bis Dezember 1972 fertigte ich im Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen in der Abteilung von Prof. Dr. Dr. e. h. H. Brockmann unter der Anleitung von Dr. A. Zeeck meine Diplomarbeit an, die den Titel " Beiträge zur Konstitution α-Naphthocyclinons " hatte. Am 3. Mai 1973 legte ich die Diplom-Hauptprüfung ab. Seit September 1973 arbeite ich in der Abteilung von Doz. Dr. A. Zeeck an der vorliegenden Dissertation. Seit Dezember 1974 bin ich mit der Lehrerin Wolfhilde Mardin-Stahl geb. Stahl verheiratet.